

Studien in der Pyrazol- und Triazolreihe

Johannes Ev. Miller

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Johannes Ev. Miller

aus

Augsburg

November 1957

Mathematisch-Physikalisches

sehr

Erklärung der Naturgesetze

der

höheren Naturwissenschaften

der

Lehrstuhl für Mathematik und Physik

Lehrstuhl



verlegt

von

Prof. Dr. R. Hüttel

am

Verlag

November 1958

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. R. Hüttel
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 26. FEB. 1959

Vorliegende Arbeit wurde im September 1902 in der
mathematischen Fakultät der Universität Bonn
eingereicht und ist am 1. Oktober 1902
angenommen worden.

Mathematisches Institut Bonn

Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der
von mir im Jahre 1898 erschienenen Arbeit
„Meiner lieben Frau“

Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung der
von mir im Jahre 1898 erschienenen Arbeit
„Meiner lieben Frau“

Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Dr. phil. Dr. phil. Dr. phil.

Vorliegende Arbeit wurde im Organischen Institut des Chemischen Universitätslaboratoriums München in der Zeit vom März 1953 bis März 1956 mit längeren Unterbrechungen durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. R. Hüttel

bin ich für viele wertvolle Ratschläge und allzeit entgegengebrachtes Verständnis, sowie für die gewährte Unterstützung von ganzem Herzen dankbar.

Für das Interesse an meiner Arbeit und für den Fortgang und Unterstützung meines Studiums bin ich

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen

zu Dank verpflichtet.

I.	Zur Tautomerie der Pyrazole und 1,2,3-Triazole	1
II.	Synthesen weiterer Pyrazol- und Triazolaldehyde	5
III.	Kennzeichnung der Aldehyde als Thiosemicarbazone oder Semicarbazone	10
IV.	Histamin-Analoge	10
V.	Gramin-Analoge	12
VI.	Heterocyclische Analoga der Triphenylmethanreihe	14
A.	Allgemeines über Triphenylmethanfarbstoffe	15
B.	Diskussion der Spektren der neuen Farbstoffe	18
I)	Bis-(4',4"-dimethylaminophenyl)-pyrazolyl-(5)-carbinol (I) .	20
II)	Bis-(4',4"-methylaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-carbinol (II) . .	22
III)	Bis-(4',4"-dimethylaminophenyl)-3-methyl-pyrazolyl-(5)- carbinol (III)	24
IV)	Bis-(4',4"-methylaminophenyl)-1-methyl-pyrazolyl-(4)- carbinol (IV)	26
V)	Bis-(4',4"-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-carbinol (V)	28
VI)	Bis-(4',4"-dimethylaminophenyl)-1-methyl-triazolyl-(4)- carbinol (VI)	30
VII)	1-Phenyl-4,5-Bis[bis-(4',4"-dimethyl-aminophenyl)-oxy- methyl]-1,2,3-triazol (VII)	31
	Zusammenfassung	34

1. Zur Tautomerie

Triazolaldehyd-(4) und Diazomethan	37
4-Phenyltriazolaldehyd-(5) und Diazomethan	37

2. Aldehydsynthesen

Pyrazolaldehyd-(3)	38
1-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5)	38
3-Methylpyrazolaldehyd-(5) und Diazoäthan	39
1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolaldehyd-(5)	39
1-Äthyl-3-methylpyrazolcarbonsäure-(5)	40
1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolcarbonsäure-(5)	40
1-Äthyl-3-methyl-4-phenylpyrazolaldehyd-(5)	41
1-Äthyl-3-methyl-4-phenylpyrazolcarbonsäure-(5)	41
Pyrazolaldehyd-(4)	42
1-Methylpyrazolaldehyd-(4)	42
1-Phenylpyrazol	43
1-Phenylpyrazolaldehyd-(4)	43
1-Phenylpyrazolcarbonsäure-(4)	44
Triazolaldehyd-(4)	44
1-Methyltriazolaldehyd-(4) und 1-Methyltriazolaldehyd-(5)	44
1-Methyl-4-phenyltriazolaldehyd-(5) und 1-Methyl-5-phenyl- triazolaldehyd-(4)	45

3. Kennzeichnung der Aldehyde

1-Methyltriazolaldehyd-(4)-thiosemicarbazon	47
3-Methylpyrazolaldehyd-(5)-thiosemicarbazon	47
1-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5)-semicarbazon	38

4. Histamin-Analoge

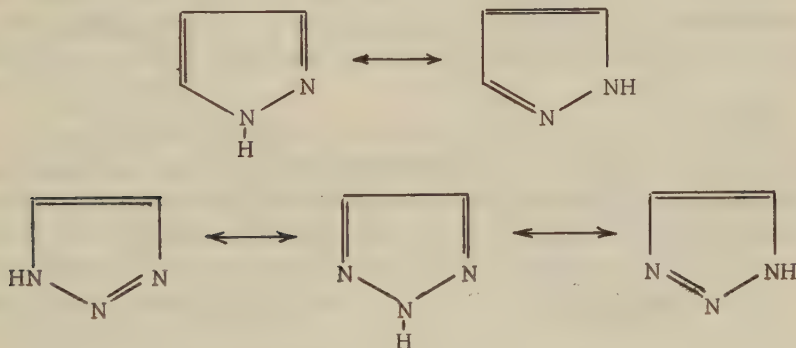
1-Methyl-1,2,3-triazolyl-methylenrhodanin-(4)	48
1-Methyl-triazolyl-4-thiobrenztraubensäure	48
1-Methyl-triazolyl-4-thiobrenztraubensäureoxim	49
β -(1-methyltriazolyl-(4)-)-äthylamin	49
1-Methyltriazolyl-4-acetonitril	50
N-Acetyl-1-methyltriazolyl-4-äthylamin	50
β -(1-methyltriazolyl-4)-)-äthylamindihydrochlorid	51
1-Methyltriazolyl-4-äthylammoniumoxalat	51

5) Gramin-Analogue	52
1-Methyl-4-(N-dimethylamino)-methyl-1,2,3-triazol dihydrochlorid	52
1) Wallach-Leuckart Reaktion.	52
2) Wallach Reaktion	53
4-(N-Dimethylammonium)-methyl-1,2,3-triazoloxalat	53
1-Methyltriazolaldehyd-(4) und Dimethylformamid	54
3-Methyl-5-(N-dimethylammonium)-methyl-pyrazol-oxalat.	54
6) Triphenylmethanfarbstoff-Analogue	54
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-pyrazolyl-(5)-carbinol (I)	54
Bis-(4', 4"-methylaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-carbinol (II)	55
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-3-methyl-pyrazolyl-(5)- methan	55
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-3-methyl-pyrazolyl-(5)- carbinol (III).	55
Bis-(4', 4"-methylaminophenyl)-1-methyl-pyrazolyl-(4)-carbinol (IV)	56
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-methan	56
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-carbinol (V)	57
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-1-methyl-triazolyl-(4)- methan	58
Bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-1-methyl-triazolyl-(4)- carbinol (VI).	58
1-Phenyl-4,5-bis[bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-methyl]- 1,2,3-triazol	59
1-Phenyl-4,5-bis[bis-(4', 4"-dimethylaminophenyl)-oxymethyl]- 1,2,3-triazol (VII)	59
Ausführung der Spektren	60
Bestimmung der Entfärbungszeit der Ammonium-Basen	62
7) Dissoziationskonstanten von Pyrazolen und Triazolen sowie von Farbstoffcarbinolen	62
Literaturverzeichnis	65

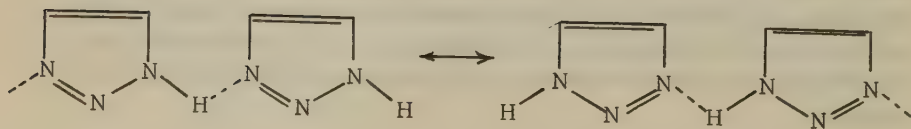
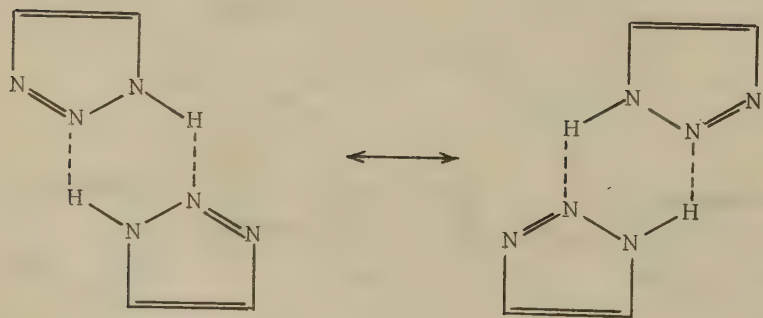
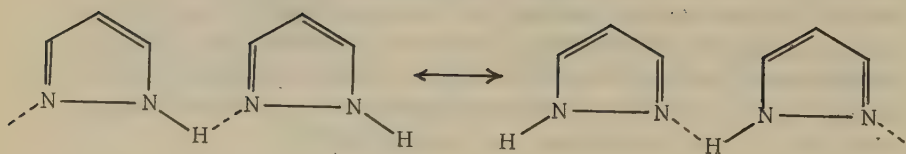
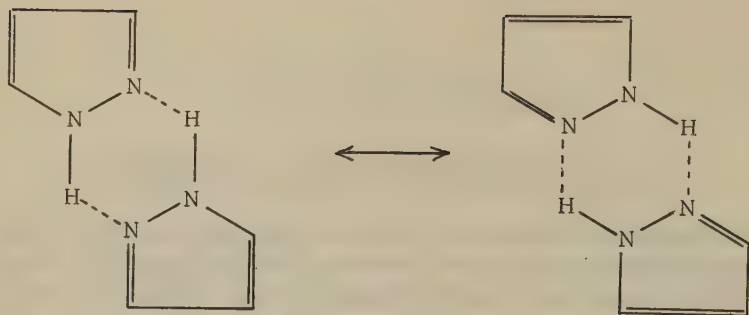
A. Theoretischer Teil

I. Zur Tautomerie der Pyrazole und 1,2,3-Triazole

Der aromatische Charakter des Pyrazols und Triazols hat sich in vielen Arbeiten (Halogenierung Lit. 11, 45, Nitrierung und Bildung von Azofarbstoffen Lit. 44, Sulfonierung, Lit. 46 und Hydrierung, Lit. 41) erwiesen. Bei den Verbindungen mit unsubstituiertem Iminostickstoff tritt die Möglichkeit einer Tautomerie auf, da dem Iminowasserstoff kein fester Aufenthaltsort zugeordnet werden kann. Solche Verbindungen liegen auch in assoziierter Form (Lit. 28) vor. Da die H-Brücke unsymmetrisch ist, vermag sie keinen nennenswerten Beitrag zur „Resonanzstabilisierung“ zu leisten. In Erinnerung an den Begriff „mesohydraia“ von Oddo (Lit. 55) wurde diese Erscheinung Mesohydrie genannt (Lit. 28, 37, 39). Die Tautomerieverhältnisse („mesohydric tautomerism“ (Lit. 5)) sind beim Pyrazol und Triazol folgende:



Beim Triazol (Lit. 29) deuten jedoch ramanspektroskopische Untersuchungen daraufhin, dass sich das H-Atom vorwiegend am N-1 oder N-3 (Lit. 70) aufhält. Neben der ringförmigen 1,2-Dimerisation (Lit. 28) ist auch noch eine kettenförmige Assoziation denkbar, die 1,3-Assoziation oder „lineare Assoziation“.



Diese Formeln begründen die Gleichberechtigung bzw. Ununterscheidbarkeit der verschiedenen tautomeren Formeln des Pyrazols und Triazols. Es hat uns nun die Frage interessiert, ob nicht durch Schlüsselgruppen, z.B. Aldehydgruppen, eine mehr oder weniger weitgehende Festlegung der H-Atome an den N-Atomen der Ringe eintritt, so dass eine Störung der Mesohydrie die Folge ist. Zur Festlegung des Bindungsortes der H-Atome diene uns Diazomethan und Diazoäthan. Pyrazol lässt sich mit ihm recht gut alkylieren. 3-Methylpyrazol liefert — wie erwartet — 1,3- und 1,5-Dimethylpyrazol nebeneinander. Da sich die Pikrate dieser beiden Verbindungen nicht trennen lassen, ist eine Angabe der Mengenanteile im Reaktionsprodukt nicht möglich. Wird 3,4-Dimethylpyrazol mit Diazomethan versetzt, so findet keine Alkylierung statt und alles Ausgangsmaterial kann wiedergewonnen werden. 3,4-Dimethylpyrazol ist wohl nicht sauer genug um mit Diazomethan zu reagieren (Dissoziationskonstante $K_s = 5.5 \cdot 10^{-11}$, siehe VII).

4-Methyltriazol liefert mit Diazomethan ein Dimethyltriazol ⁺⁾ , das jedoch nicht auftrennbar war, auch nicht über seine Pikrate.

Erwiesen sich also unsere C-methylierten Heterocyclen an allen N-Atomen alkylierbar (eventuelle graduelle Unterschiede — vor allem in Bezug auf N-2 des Triazols zu erwarten — waren leider aus den erwähnten experimentellen Gründen nicht feststellbar), so bestätigte sich bei den heterocyclischen Aldehyden in den meisten Fällen unsere Erwartung, dass eines der N-Atome jeweils bevorzugt reagiere.

Brachte die Methylierung des 3-Methyl-pyrazolaldehyd-(5) keine trennbaren Reaktionsprodukte, so konnten bessere Ergebnisse beim Umsatz des erwähnten Aldehyds mit Diazoäthan erzielt werden. Bei der Darstellung des Aldehyds (Lit. 35) aus Propinal und Diazoäthan in Äther erhält man mit einem Diazoäthanüberschuss als Nebenprodukt einen äthylierten Aldehyd. Da die Äthylie- rung zu zwei Isomeren führen kann, wurde die Konstitutionsaufklärung wie folgt durchgeführt:

Das nach der Oxydation erhaltene Carbonsäuregemisch schmolz bei 115-145°. Durch fraktionierte Kristallisation wurde es in 80% 1-Äthyl-3-methyl-pyrazol-carbonsäure-(5) und 7.5% 1-Äthyl-5-methyl-pyrazolcarbonsäure-(3) zerlegt.

Die Zuordnung der beiden Formeln zu unseren beiden Substanzen erfolgte nach der Esterifizierungsregel von V. Meyer (Lit. 52, 8). Nach ihr lassen sich Carbonsäuren von Ringverbindungen dann nicht verestern, wenn die beiden o- ständigen Positionen substituiert sind. Auch am Beispiel verschiedener Pyrazol-carbonsäuren (Lit. 7, 9, 63) hat sich die Regel bestätigen lassen.

⁺⁾ (Ein Gemisch von 1,4- bzw. 1-5-Dimethyltriazol)

Beide Carbonsäuren wurden zu den entsprechenden 4-Brompyrazolcarbonsäuren halogeniert. Eine von ihnen war nicht veresterbar; es muss sich bei ihr also um die 1-Äthyl-3-methyl-pyrazolcarbonsäure-(5) handeln, während die 1-Äthyl-5-methyl-pyrazolcarbonsäure-(3) einen Ester liefert.

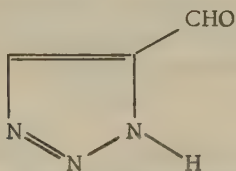
Die an Triazolaldehyd-(4) durchgeführten Alkylierungen mit Diazomethan zeigen, dass

in ätherischer Suspension vorwiegend 1-Methyltriazolaldehyd-(5) (80%)

in Dioxanlösung vorwiegend 1-Methyltriazolaldehyd-(4) (80%)

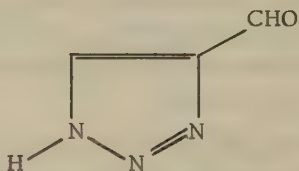
entsteht. Die Identifizierung wird über die gut zugänglichen Carbonsäuren erreicht.

Damit ist gezeigt, dass beim kristallisierten 1,2,3-Triazolaldehyd-(4) die Struktur I überwiegt, vielleicht stabilisiert durch eine innermolekulare H-Brücke zwischen N und CHO. Dafür spricht, dass nach Erwärmen in Dioxan, das H-Brücken (Lit. 32, 36, 38) lösen kann, überwiegend der isomere Aldehyd II bevorzugt zu reagieren scheint.



I

1-H-2,3-Triazolaldehyd-(5)



II

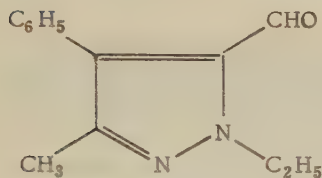
1-H-2,3-Triazolaldehyd-(4)

Bei der Umsetzung von 4-Phenyltriaazolaldehyd-(5) mit Diazomethan in Äther wird ein Gemisch von Isomeren erhalten. In diesem ist aber hauptsächlich 1-Methyl-4-phenyl-triazolaldehyd-(5) enthalten, wie einerseits eine IR-Analyse der beiden synthetischen Isomeren und des Gemisches zeigt (Abb. 2, S.46b), andererseits auch die Auftrennung durch Äther ergibt.

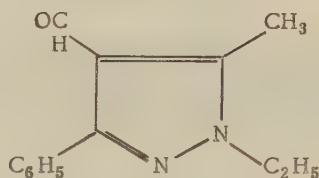
Das bei der Anlagerung von überschüssigem Diazoäthan an Phenylpropinal entstehende Produkt kann aus 3-Methyl-4-phenylpyrazolaldehyd-(5), 5-Methyl-3-phenylpyrazolaldehyd-(4), einem der entsprechenden äthylierten Aldehyde oder aus einem Gemisch aller Möglichkeiten bestehen. Die aus dem Ansatz isolierten scharf schmelzenden Kristalle (85%) stimmen analysenmässig auf das äthylierte Produkt.

Auf die Untersuchung eines als Nebenprodukt anfallenden Öles wird verzichtet, da die Menge zu gering war.

Unterstellt man die auch sonst beobachtete Anlagerungsrichtung der Diazoalkane an Acetylenaldehyde in diesem Fall ebenfalls als zutreffend, so dürfte unserer Substanz die Formel eines 1-Äthyl-3-methyl-4-phenylpyrazolaldehyd-(5) zuzuerteilen sein. Die durch Oxydation entstehende Carbonsäure ist nicht veresterbar, doch kann darauf keine Zuordnung aufgebaut werden, da auch das Isomere II auch ohne Äthylierung bereits nicht mehr veresterbar ist.



1-Äthyl-3-methyl-
4-phenylpyrazolaldehyd-(5)



1-Äthyl-5-methyl-3-phenyl-
pyrazolaldehyd-(4) II

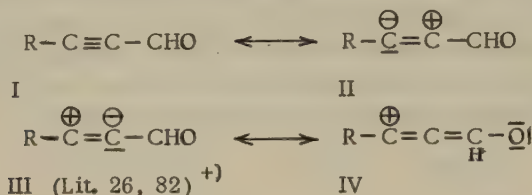
Zusammenfassung:

Die Alkylierung von 3-Methylpyrazolaldehyd-(5), Triazolaldehyd-(4) und 4-Phenyltriazolaldehyd-(5) mit Diazoalkanen führt überwiegend zu solchen Produkten, in denen das zur Aldehydgruppe benachbarte NH reagiert hat. Gewisse Unterschiede in der Reaktion des suspendierten oder in Dioxan gelösten Triazolaldehyd-(4) deuten daraufhin, dass innermolekulare H-Brücken zwischen NH und CHO für dieses Ergebnis verantwortlich gemacht werden können (Lit. 28, 53). Doch ist auch an die induktive Acidifizierung des NH durch die Aldehydgruppe zu denken.

II. Synthesen weiterer Pyrazol- und Triazolaldehyde

Im Verlaufe dieser Arbeit wurden einige neue Aldehyde gewonnen, bzw. die schon bekannten Synthesen genauer durchgearbeitet. Die Anlagerung von Diazoalkanen an Acetylenaldehyde führt zu Pyrazolaldehyden, wie durch R. HÜTTEL (Lit. 33) erstmals gezeigt wurde. Das bisher vorliegende Synthesematerial lässt erkennen, dass die Anlagerung durch einen richtenden Einfluss

der Aldehydgruppe auf die aufgerichtete Dreifachbindung im Sinne der Grenzformel III gekennzeichnet ist, während z.B. bei Acetylenalkoholen (Lit. 54) oder Acetylen-carbonsäureestern oder Acetylenaldehyd-diacetalen (Lit. 67, 68) die Bildung von Isomeren die Regel zu sein scheint.



Das nucleophile Diazomethan lagert sich an das Kohlenstoffatom mit der Elektronenlücke an, so dass im Falle des Propinal immer nur eine einseitige Anlagerung beobachtet worden ist.



Die in unserem Arbeitskreis dargestellten Aldehyde ordnen sich alle – soweit Propinal als Ausgangsmaterial verwendet wurde – in dieses Schema ein:

- Pyrazolaldehyd-(5) (Lit. 33)
- 3-Methylpyrazolaldehyd-(5) (Lit. 35)
- 3-Methyl-3-phenylpyrazolaldehyd-(5) (Lit. 59)
- 3,3-Diphenylpyrazolaldehyd-(5) (Lit. 60)

Beim Phenylpropinal, das J. RIEDL (Lit. 61, 62) mit Methyl-phenyl- und Diphenyldiazomethan umgesetzt hat, wurde die umgekehrte Anlagerungsrichtung festgestellt:

- 3-Methyl-3,5-diphenylpyrazolaldehyd-(4) (Lit. 61)
- 3,3,5-Triphenylpyrazolaldehyd-(4) (Lit. 62)

^{+) Auch die Anlagerung von Methanol, die zum Acetal führt, verlangt diese Struktur.}

Dies wird verursacht durch die gegenseitige – mindestens teilweise – Kompensation des richtenden Einflusses von Aldehydgruppe und Phenylkern, sowie durch eine sterische Auslese der Reaktion in dem Sinne, dass die Phenylgruppen der beiden Partner möglichst weit voneinander entfernt sind.

Neben den Pyrazolaldehyden in 3- bzw. 5-Stellung war für uns die 4-Stellung von Interesse. Wegen der erhöhten Reaktionsfähigkeit der 4-Stellung kam nur eine Methode in Frage, die durch elektrophile Substitution eine Aldehydgruppe einzuführen gestattet. Von den bekannten Methoden schien die Vilsmeier-Reaktion (Lit. 75, 76) ihres grossen Anwendungsbereiches wegen erfolgversprechend.

Wir hatten beim Pyrazol nur mit N-Formyl-methylanilin Erfolg, insofern, als aus dem erhaltenen Reaktionsprodukt auf die intermediäre Bildung des 4-Aldehyds geschlossen werden konnte. Das Reaktionsprodukt war die Leukobase Bis-(4', 4''-methylamino-phenyl)-pyrazolyl-(4)-methan. Verwandte man Dimethylformamid (Lit. 3, 69) statt des Anilinderivates, um die Entstehung farbigere Reaktionsprodukte zu verhindern, so trat keine Reaktion ein.

Auch mit 1-Methylpyrazol wurde eine Leukobase erhalten, während das 1-Phenylpyrazol die Isolierung des entstandenen Aldehyds zuließ. Die Reaktionsfähigkeit der 4-ständigen Aldehydgruppe in Pyrazolen ist abhängig von N-ständigen Substituenten. Sie nimmt ab in der Reihe $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{C}_6\text{H}_5$.

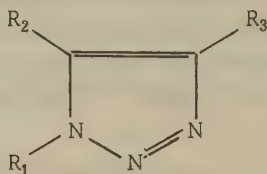
Die Vilsmeier-Reaktion, die durch Anlagerung des resonanzstabilisierten 1:1-Komplexes von Phosphoroxychlorid und N-Formyl-methylanilin an eine polarisierte C=C-Bindung zustande kommt, erfordert beim 1-Phenylpyrazol 1stündiges Erhitzen auf 80° C (Anm. 1 und 2). Weder beim 1-Methylpyrazol, noch beim Pyrazol führt diese Methode zu dem entsprechenden Aldehyd. Ein-stündiges Erhitzen auf 80° ergibt beim 1-Methylpyrazol nur teilweisen Umsatz (zur Leukobase), beim Pyrazol ist erst siedendes Chlorbenzol als Lösungsmittel (Kp. 132°) erfolgreich.

Versuche zur Darstellung des Pyrazolaldehyd-(4) und seines 1-Methylderivates waren erfolglos. Zwar konnte Pyrazolaldehyd-(4) in geringen Mengen isoliert werden, polymerisierte jedoch an der Luft zu einer braunen zähflüssigen Masse.

Anm. 1) Zur Identifizierung wird der Aldehyd zur Carbonsäure oxydiert und in seinen Methylester übergeführt, da alle entsprechenden Carbonsäuren und Methylester bekannt sind.

Anm. 2) Erst kürzlich wurde uns bekannt (Lit. 18), dass durch Erhitzen von 1-Phenylpyrazol mit Paraformaldehyd und wasserfreiem Zinkchlorid 4-Chlormethyl-1-phenylpyrazol erhalten wird, welches durch Erhitzen mit Hexamin und Salzsäure den 1-Phenylpyrazolaldehyd-(4) ergibt. (Lit. 4)

Im letzten Jahrhundert wurde als erster Aldehyd der 1,2,3-Triazolreihe der 2-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4) (Lit. 42) dargestellt. R. HÜTTEL hat 1941 (Lit. 33) das Gebiet der Triazolaldehyde und ihrer 1-substituierten Derivate erschlossen und die in der folgenden Aufstellung als I-III bezeichneten synthetisiert:



	Ref.	R ₁	R ₂	R ₃
I	33	H	H	CHO
II	34	CH ₃	H	CHO
III	33	C ₆ H ₅	H	CHO
IV	67	H	C ₆ H ₅	CHO
V	67	C ₆ H ₅	CHO	H
VI	61	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CHO
VII	61	C ₆ H ₅	CHO	C ₆ H ₅
VIII	23	C ₆ H ₅	CH ₃	CHO
IX		CH ₃	C ₆ H ₅	CHO
X		CH ₃	CHO	C ₆ H ₅

Das Prinzip dieser Aldehydsynthesen besteht in der Addition von Stickstoffwasserstoffsäure oder eines substituierten Azids an einen Acetylenaldehyd.

Ende 1951 erfuhren wir von der Darstellung der Aldehyde IV-VII wobei V das Isomere zu III und VII das von VI ist. Im Jahre 1954 wurde uns ein weiterer Aldehyd, nämlich der in einem Patent erwähnte VIII (Lit. 23) bekannt. In vorliegender Arbeit sind die schon vorher begonnenen Synthesen der Aldehyde IX und X beschrieben. Über die Existenz eines Isomeren von II wird berichtet.

Aus den experimentellen Ergebnissen ist zu entnehmen, dass — wie bei der Bildung der Pyrazolaldehyde — die Struktur der Acetylenkomponente für die

Richtung der Addition massgebend ist. Dabei wird in Analogie zum Diazomethan das organische Azid formal betrachtet als



Die Reaktionsfähigkeit der Acetylenaldehyde nimmt ab in der Reihe $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{C}_3\text{H}_5$. Zum Unterschied von den Pyrazolaldehyden werden bei der Verwendung des Phenylpropinals beide Isomeren erhalten, womit die Kompensation des richtenden Effektes der Aldehydgruppe durch die Phenylgruppe deutlicher herausgestellt wird.

Zu den Reaktionsbedingungen ist zu sagen, dass sich Propinal und Stickstoffwasserstoffsäure oder Methylazid, vor allem bei grösseren Ansätzen, leicht sehr stürmisch vereinigen. Phenylpropinal reagiert dagegen langsamer, Propinal und Phenylazid benötigen Rückflusskochen in Chloroform (Lit. 33), Phenylpropinal und Phenylazid dagegen vereinigen sich erst nach 24 Stunden Sieden in Toluol (Lit. 67).

Bei der Anlagerung von Methylazid an Phenylpropinal bedurfte es des Erhitzens der beiden Komponenten im Autoklaven auf etwa 100°.

Die beiden Isomeren

1-Methyl-4-phenyltriazolaldehyd-(5)

und

1-Methyl-5-phenyltriazolaldehyd-(4) entstehen

zu gleichen Teilen. Die Konstitution der beiden Isomeren, die mit Äther gut getrennt werden können, ist durch Oxydation zu den Carbonsäuren und deren Verhalten bei der Veresterung sichergestellt.

Bei der Darstellung des 1-Methyltriazolaldehyd-(4) war nie ein Isomeres beobachtet worden. Es gelang nun bei einem grösseren Ansatz das Isomere nachzuweisen. Der Schmelzpunkt des zunächst isolierten Aldehyds war auffallend unscharf. Nachdem keine Auftrennung des Gemisches durch die herkömmlichen Methoden gelang, erfolgte Oxydation zu den Carbonsäuren, die dann auf Grund ihrer Löslichkeitsunterschiede aufgetrennt werden konnten. Die beiden isomeren Carbonsäuren waren:

1-Methyltriazolcarbonsäure-(4) (Schmp. 225°) und

1-Methyltriazolcarbonsäure-(5) (Schmp. 185-188°) (etwa 10%)

Die IR-Kurve des Gemisches zeigt, dass das Aldehydgemisch hauptsächlich aus 1-Methyltriazolaldehyd-(4) besteht. (Abb. 1) (S.46a). Gleichzeitig liess

sich damit die Möglichkeit ausschliessen, dass die 1-Methyltriazolcarbonsäure-(5) schon in diesem Gemisch enthalten ist, etwa auf Grund eines im Propinal übersehenen Gehalts an Propiolsäure.

Die Entstehung des anderen Isomeren in diesem einen Fall lässt sich deuten. Methylazid enthielt von der Darstellung her vermutlich etwas Methanol, wodurch das Propinal acetalisiert wurde und so der richtende Einfluss der Aldehydgruppe teilweise aufgehoben wurde.

III. Kennzeichnung der Aldehyde als Thiosemicarbazone und Semicarbazone

Die als kristallisierfreudig bekannten Semicarbazone versagen bei den heterocyclischen Aldehyden vielfach. Ihre Darstellung wurde nicht nur wegen der Charakterisierung unternommen. Thiosemicarbazone könnten wegen ihrer pharmakologischen Bedeutung (Lit. 10) eine Verwendung der Triazol- bzw. Pyrazolaldehyde eröffnen. Es gelang jedoch nur die Reindarstellung der kristallisierten Thiosemicarbazone von 1-Methyltriazolaldehyd-(4) und 3-Methylpyrazolaldehyd-(5), sowie des Semicarbazons des 1-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5). Diese Produkte waren kristallin und analysenrein.

Alle weiteren Aldehyde dieser Arbeit bildeten zwar Semicarbazone bzw. Thiosemicarbazone, doch gelang ihre Reinigung nicht. Dies deckt sich mit einer Literaturangabe von WILEY (Lit. 81) steht aber in Widerspruch zu einer Patentschrift (Lit. 23).

IV. Histamin-Analoge der Triazolreihe

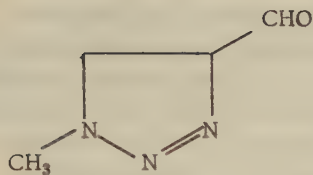
Äthylaminderivate von Ringverbindungen spielen in der Natur und im tierischen Organismus eine grosse Rolle. Verbindungen dieses Typs (z.B. Histamin, Tryptamin, Tyramin, β -Phenyläthylamin, Mezcalin, Hordenin usw.), haben pharmakologische Bedeutung erlangt.

Histamin wurde bei vielen Krankheitsbildern als Ursache erkannt und die Suche nach „Antihistaminica“ zeitigte ihre ersten Erfolge bei Anwendung der Verdrängungstheorie. Man fand heraus, dass die Seitenkette (die Äthylamingruppe) (Lit. 1, 21) eine gewisse Rolle spielt und der Ersatz des Imidazolkerns eine antagonistische Wirkung hervorruft (Lit. 47, 57, 84).

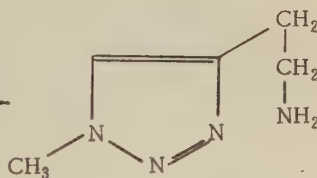
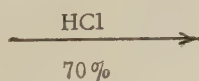
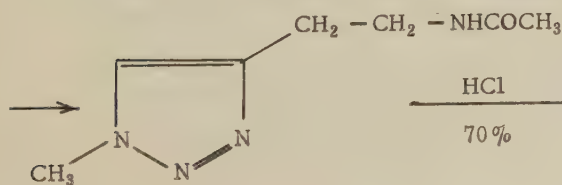
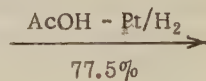
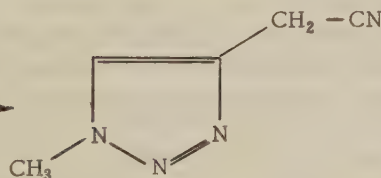
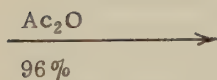
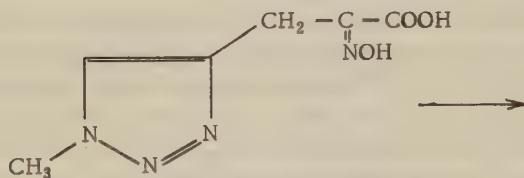
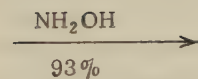
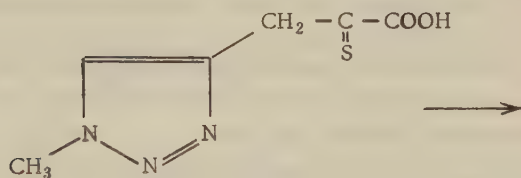
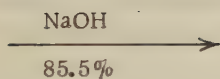
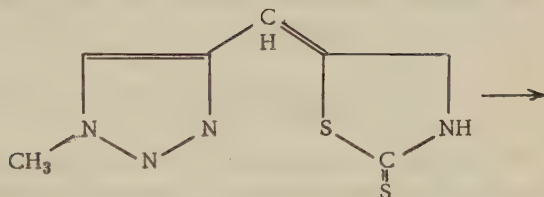
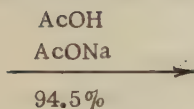
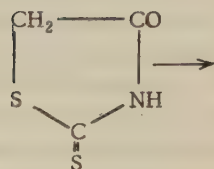
Aus diesem Grunde wurde die Synthese des Histamin-Analogen von Pyrazolen und 1,2,3-Triazolen unternommen. Da von anderer Seite die gleichen Verbindungen während unserer Arbeit hergestellt wurden (Lit. 67-68), beschränkten wir uns auf die Herstellung des noch nicht veröffentlichten

β -(1-Methyltriazol)-4-äthylamin.

Der benützte Weg ist durch umstehende Formeln gekennzeichnet.



+



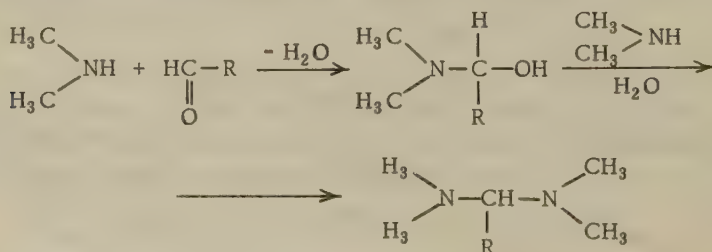
1-Methyltriazolaldehyd-(4) wird zusammen mit Rhodanin in Eisessig zum 1-Methyltriazolyl-4-methylenrhodanin kondensiert, alkalisch gespalten, die erhaltene Thioketosäure mit Hydroxylamin zur Oximsäure umgesetzt und dieses mit Acetanhydrid dehydratisiert zum Nitril, welches in Eisessig mit PtO_2/H_2 zum N-Acetylamin hydriert wird. Durch Verseifen mit HCl /Methanol oder anschließender Behandlung mit Na-Oxalat gelingt es, das Hydrochlorid bzw. Oxalat zu gewinnen.

Als Variante wurde die Hydrierung des Nitrils mit Lithiumhydrid durchgeführt, welche ohne den Umweg über die N-Acetylverbindung direkt zum Amin führt.

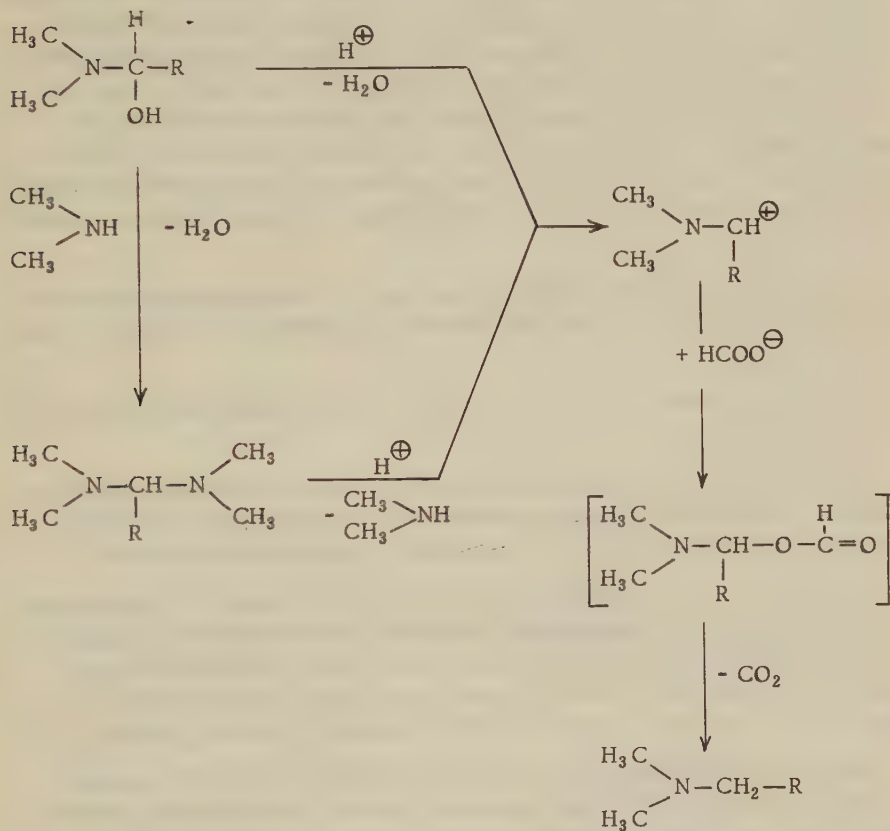
V. Gramin-Analoga der Pyrazol- und Triazolreihe

Im Anschluss an die Histamin-Analogen wurde versucht, unter Anwendung der Wallach-Leuckart-Reaktion zu Gramin-Analogen zu gelangen. Solche Analoge sind im Hinblick auf die bei Antihistaminen häufig auftretende N-C-C-N-Struktur interessant. Aber auch eine eventuelle Antigraminwirkung erschien möglich. So wurden, vom 1-Methyltriazolaldehyd-(4), Triazolaldehyd-(4) und 3-Methylpyrazolaldehyd-(5) ausgehend, die entsprechenden Gramin-Analogen hergestellt. Die Reaktion dieser Aldehyde mit Dimethylformamid/Ameisensäure verläuft sehr glatt.

Sie kann nicht nach dem von POLLARD u. YOUNG (Lit. 58) für die Leuckart-Wallach-Reaktion angegebenen Mechanismus verlaufen, da dieser nur für Formamid anwendbar ist. Da auch Dimethylamin/Ameisensäure die gleichen Reaktionsprodukte liefert, kann primär eine Spaltung des Dimethylformamids in Gegenwart von Ameisensäure angenommen werden (Lit. 2, 40, 56, 77, 78). Nach STAPLE u. WAGNER (Lit. 71) wird dann die aus Dimethylamin und dem Aldehyd entstandene Schiff'sche Base durch Ameisensäure reduziert. Statt der Schiff'schen Basen können in vielen Fällen auch die beständigeren Methylenbisaminoverbindungen an der Reaktion beteiligt sein. Z.B. hat T. SCHNEIDER-HAHN (Lit. 64) eine solche Verbindung aus 1-Phenyltriazolaldehyd-(4) und Piperidin isoliert und STAPLE u. WAGNER haben nachgewiesen, dass Benzyliden-bispiperidin mit Ameisensäure in quantitativer Ausbeute reduziert wird.



Unsere Auffassung vom Mechanismus dieser Reaktion wird einerseits durch die Arbeit von STAPLE u. WAGNER (Lit. 71) über die Wallach-Leuckart Reaktion und andererseits durch die Zusammenfassung von H. HELLMANN (Lit. 30, 31) über die Mannich-Reaktion gestützt. Im Nachfolgenden sei der Mechanismus kurz angedeutet:



Da mit dem Molverhältnis CO-Verb. : Amin : Ameisensäure wie 1 : 2 : 2,5 die besten Ausbeuten erzielt werden, ist die Bildung einer Methylenbisamino-verbindung sehr wahrscheinlich.

VI. Heterocyclische Analoge der Triphenylmethanreihe

Nachdem uns der Zufall das Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-methan und das Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-1-methylpyrazolyl-(4)-methan in die Hand gegeben hatte (Seite 7), lag es nahe, die Oxydation dieser Leukobasen zu den Carbinolen und damit zu den Analogen von Triphenylmethyldmethanfarbstoffen zu untersuchen. Wir erhielten zwei Farbstoffe, von denen der erste die Absorption etwa des Malachitgrüns, der zweite aber die des Kristallvioletts zeigte. Diese Tatsache veranlasste uns zur Synthese weiterer solcher Farbstoffe in der Hoffnung, etwas über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Farbe dieser Stoffe zu erfahren. Zugleich war vielleicht interessant, die pharmakologische Wirksamkeit solcher heterocyclischer Gruppen zu studieren, wenn sie in an sich bakterio- statisch (Lit. 1, 19) wirksame Triphenylmethanfarbstoffe eingebaut werden.

Für die Darstellung der Farbstoffe wurde der beim Malachitgrün übliche Weg eingeschlagen. Es wurden die auf der Tabelle aufgeführten Leuko- bzw. Carbinolbasen erhalten.

Nur die Leukobasen von III, V, VI und VII waren kristallisiert und analysenrein zu erhalten.

Die Oxydation der Leukobasen verlangt besondere Aufmerksamkeit. Sie gelingt mit verschiedenen Oxydationsmitteln (Kaliumpermanganat, Kaliumdichromat und Bleidioxid). Auch die anodische Oxydation war erfolgreich.

Von diesen Methoden wurde die klassische mit Bleidioxid am meisten angewendet. Wählt man stöchiometrische Mengen an Oxydationsmittel, so findet keine oxydative Zerstörung des Farbsalzes statt. Jedoch kann trotzdem eine Überoxydation eintreten (Lit. 80), wenn man die ganze Menge auf einmal zugebt. Dies hat sich besonders im Falle der Leukobase VII auffällig gezeigt.

Bei streng stöchiometrischer, portionsweiser Oxydation tritt die maximale Farbstoffmenge schon nach einer Minute auf, wie wir kolorimetrisch gefunden haben. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Leukomalachitgrün erhalten. Sämtliche Leukobasen sind mehr oder weniger autoxydabel. Die zum Farbstoff IV gehörende ist es in so starkem Masse, dass schon aus diesem Grunde ihre Isolierung nicht gelungen ist. Hier war Luft als Oxydationsmittel zur Herstellung des Farbstoffs ausreichend.

Die Isolierung der Carbinole machte Schwierigkeiten. Nur im Falle VII gelang die Kristallisation. Aber auch die Farbstoffsalze waren in dieser Beziehung ein schwieriges Problem. Es gelang in keinem Fall ein kristallisiertes Produkt

Ausgangsmaterial		No.	Reaktionsprodukt
Aldehyd	Anilinderivat		
Pyrazolaldehyd-(5)	Dimethyl-A.	I	Bis-(4', 4''-dimethylamino-phenyl)-pyrazolyl-(5)-methan
Pyrazolaldehyd-(4)	Methyl-A.	II	Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)pyrazolyl-(4)-methan
3-Methylpyrazolaldehyd-(5)	Dimethyl-A.	III	Bis-(4', 4''-dimethylamino-phenyl)-3-methylpyrazolyl-(5) methan
1-Methylpyrazolaldehyd-(4)	Methyl-A.	IV	Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)1-methylpyrazolyl-(4)-methan
Triazolaldehyd-(4)	Dimethyl-A.	V	Bis-(4', 4''-dimethylamino-phenyl)-triazolyl-(4)-methan
1-Methyltriazolaldehyd-(4)	Dimethyl-A.	VI	Bis-(4', 4''-dimethylamino-phenyl)-1-methyltriazolyl-(4)-methan
1-Phenyltriazolaldehyd-(4, 5)	Dimethyl-A.	VII	1-Phenyl-4, 5-bis-[bis-(4', 4''-dimethylaminophenyl)-methyl]1, 2, 3-triazol

Farbe des Farbstoffs	x-Bande in Eisessig	x-Bande beim pH max. Extinktion	pK des Carbinols	Farbe der Ammonium-Base
grün	6325 [Å]	6280 [Å]	10.71	rötlich-violett
grün	6300	6325	10.79	blaugrün
grün	6330	6300	10.34	blauviolett
auviolett	5750	5750	10.63	rötlich
grün	6300	6275	11.28	blaugrün
grün	6300	6325	10.24	nicht feststellbar
unkelgrün	6600	6500	10.29	nicht feststellbar

zu erhalten; auch Perchlorate (Lit. 66) Jodide und Zinkchlorid-Doppelsalze (Lit. 43, 72), die sonst selbst in hartnäckigen Fällen zum Erfolg führten, versagten hier. Die reinsten Produkte lieferten schlechte Analysen, was sich natürlich bei den Spektren besonders in der Höhe der Extinktionswerte auswirken dürfte. Versuche zur chromatographischen Reinigung waren ebenfalls ohne Erfolg.

Ziel der spektrographischen Messungen war, die Spektren unserer Farbstoffe untereinander und mit denen des Kristallvioletts (KV) und des Malachitgrüns (MG) als Prototypen der Triphenylmethanfarbstoffe zu vergleichen.

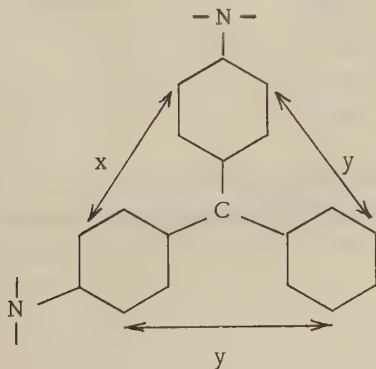
A. Allgemeines über Triphenylmethanfarbstoffe

Die Resonanzfähigkeit des Moleküls

Durch zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet organischer Farbstoffe ist bekannt, dass zur Erzeugung von Farbe ein mesomeriefähiges System notwendig ist, das durch eine mehr oder weniger gleichmässige Verteilung der π -Elektronen gekennzeichnet ist. Gewisse Schlüsselgruppen, Auxochrome und Antiauxochrome üben durch einen elektronenanziehenden bzw. -drückenden Effekt einen hypsochromen bzw. bathochromen Effekt aus.

Die x- und y-Achse

Das KV hat im sichtbaren Absorptionsgebiet nur eine Bande (bei 5905 Å) infolge der dreizähligen Symmetrie. Die Symmetrie bezieht sich dabei nicht auf eine räumliche Anordnung des Moleküls, sondern auf die Verteilung der am mesomeren System beteiligten Elektronen (Lit. 20, 65). Im MG herrscht dagegen wegen der verschiedenen Elektronenbeteiligung des Benzolkerns und der Dimethylanilinogruppen Asymmetrie. Die Achse der höchsten Polarisierbarkeit bzw. Mesomeriefähigkeit wird x-Achse genannt (Lit. 48, 51) und ihr jeweils die langwelligste Absorptionsbande zugeordnet. Die sich dann ergebende Nebenachse — beim MG die Achse N-Dimethylaminophenyl — Phenyl wird als y-Achse bezeichnet. Für unsere Analoge ergibt sich daher die Möglichkeit, den Einfluss der mesomeriefähigen Pyrazol- bzw. Triazolkerne auf die y-Achse zu beobachten



Einfluss von Substituenten auf die Absorptionsfrequenz

Bei den nachfolgenden Betrachtungen sind nur jeweils die Absorptionen der x-Achse berücksichtigt. Sie werden verändert (Lit. 50):

- 1) durch eine Verlängerung des konjugierten Systems,
- 2) durch Ersatz des Methankohlenstoffs durch ein Heteroatom
- 3) durch Variation der Substituenten in den Arylkernen.

Punkt 3) sei kurz diskutiert:

Geht man vom MG aus, so wird der Ersatz des unsubstituierten Phenylrings durch andere Gruppen sich in einer Änderung der x-Bande auswirken. Solche Substanzen, die die Elektronendichte am zentralen C vermindern, veranlassen eine Beanspruchung der Elektronen der endständigen N-Atome und deshalb eine Erhöhung der Wellenlänge der x-Bande. Umgekehrt werden Substanzen mit -E-Effekt die Absorption nach kürzeren Wellen verschieben

Beispiele:

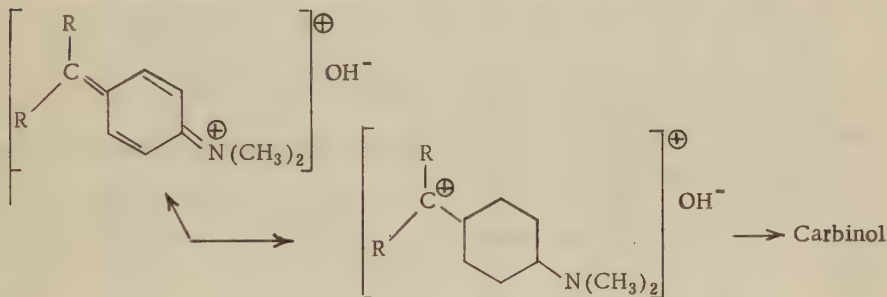


R	λ_{max} [Å]
N(CH ₃) ₂	5905
OCH ₃	6030
CH ₃	6110
H	6180
Br	6260
NO ₂	6370

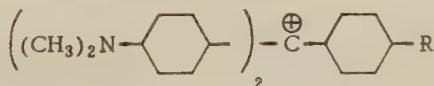
Die Dissoziation

Das Carbinol liefert in Gegenwart von Hydroxonium-Ionen das mesomerie-stabilisierte Farbstoffkation. Auf die bekannte Möglichkeit zur Dissoziation in mehrfach geladene Ionen in stärkeren Säuren sei hingewiesen.

Macht man die sauren, Farbstoffkationen enthaltenden Lösungen, vorsichtig alkalisch, so erhält man zunächst die ebenfalls gefärbten Ammoniumbasen, die sich mehr oder weniger rasch in die Carbinole umlagern (Lit. 22, 27):



Die Basizität des Carbinols hängt von den Substituenten ab. Die gleichen Substituenten, die mit ihrem +E-Effekt die Wellenlänge der π -Bande erhöhen, vermindern die Basizität (Lit. 24, 15, 25):



R	pK der Carbinolbase	$\lambda_{\text{max}} [\text{\AA}]$ des Farbstoffs	Ref.
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	9.36	5905	46
H	6.90	6180	26
Br	6.38	6255	46
NO_2	5.50	6340	46

Je basischer das Carbinol ist, bei desto höherem pH-Wert wird das Farbstoffkation in das farblose Carbinol übergehen und desto stärker wird sich das Zwischenstadium der Ammoniumbase bemerkbar machen.

B. Diskussion der Spektren der neuen Farbstoffe

Zum Vergleich der nachfolgenden Spektren seien die entsprechenden Spektren der beiden Prototypen MG und KV gebracht (Abb. 3-6).

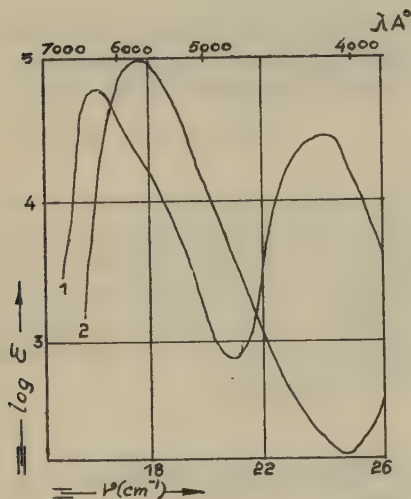


Abb. 3

MG (1) und KV (2) in Eisessig (Lit. 73)

Max. MG 6180 Å $\log \epsilon$ 4.75

KV 5905 Å $\log \epsilon$ 5.00

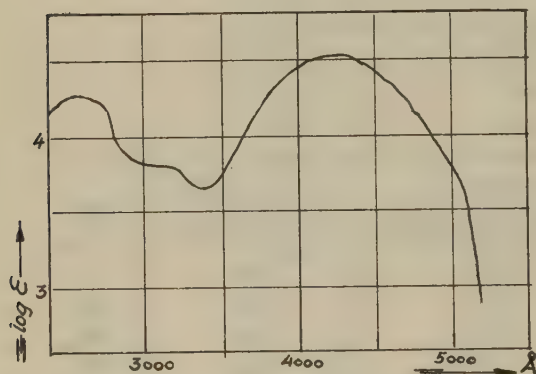


Abb. 4 KV in konz. Schwefelsäure (Lit. 74)

Max. 4280 Å

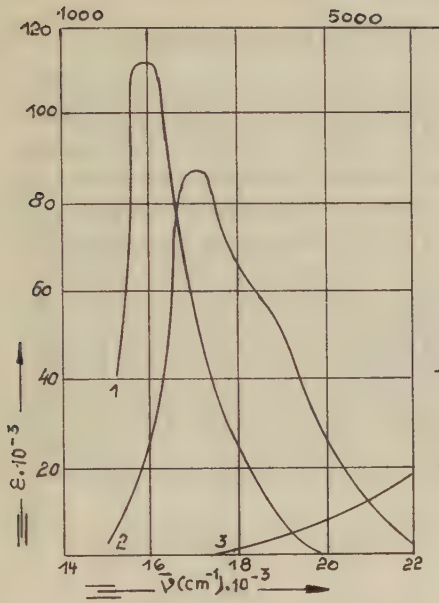


Abb. 6 Farbkationen von KV (Lit. 49)

- 1) Farbkation 1 Max. 5905 Å
- 2) Farbkation 2 Max. 6100 Å
- 3) Farbkation 3

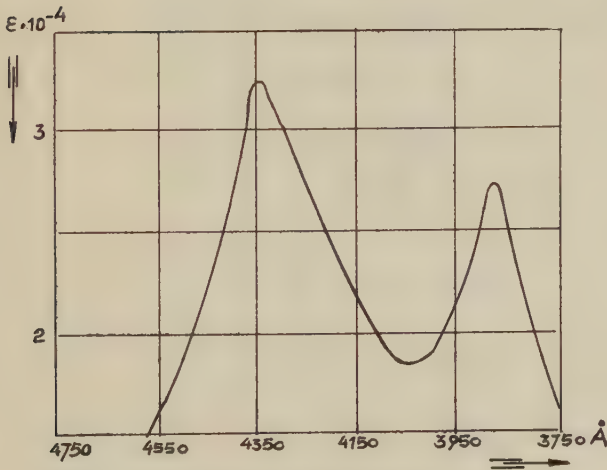


Abb. 5 MG in konz. Schwefelsäure
Max. 4330 Å und 3880 Å

1) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-pyrazolyl-(5)-carbinol

Die Carbinolbase ist durch mehrfaches Umfällen aus Säure/Lauge nicht analysenrein zu erhalten.

Beim Vergleich des Spektrums des Farbsalzes ist eine Ähnlichkeit mit dem des Malachitgrüns festzustellen (Abb. 3). Da 2 Maxima vorhanden sind, ist der heterocyclische Kern ähnlich wie der Phenylkern im MG an der Mesomerie des 1. Farbstoffkations nur wenig beteiligt. In konz. Schwefelsäure beobachtet man eine starke Bande bei 4100 Å, die eher der des KV ähnelt (Abb. 4) als dem MG (Abb. 5), das zwei Banden besitzt. Das Zusammenrücken der beiden Maxima weist auf eine höhere Symmetrie hin, da in diesem Medium auch der Pyrazolkern zur Salzbildung fähig ist. Im schwach alkalischen Bereich (pH 9.8) zeigt der Farbstoff eine rotviolette Farbe, die allmählich ausbleicht, so dass nach einiger Zeit die Lösung das Spektrum des Carbinols zeigt. Das gemessene Spektrum (Kurve 4) ist also nur qualitativ brauchbar. Wir schreiben es der Ammoniumbase zu, evtl. deren Anion (Ia) da im alkalischen Bereich die NH-Gruppe des Pyrazolrings dissoziieren kann.

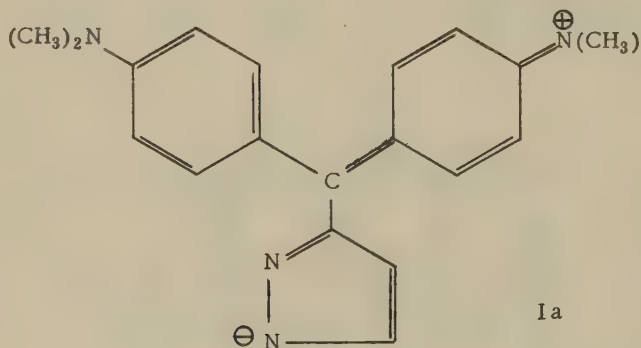
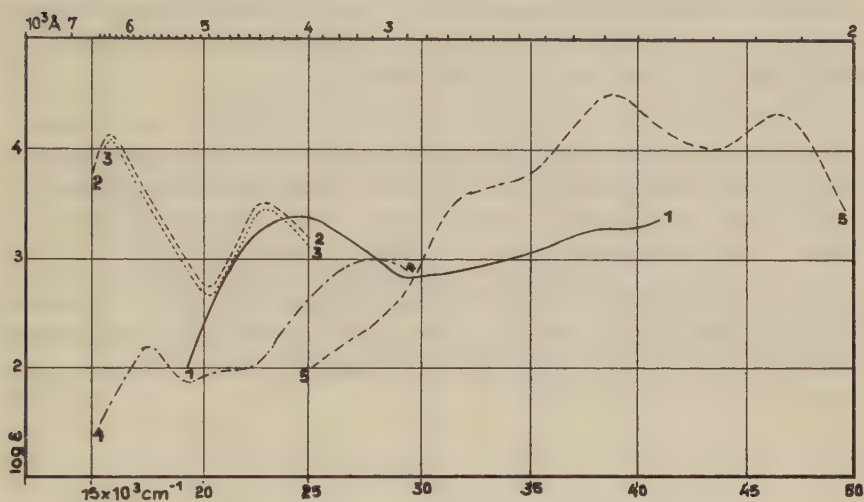


Abb. 7 I) Bis-(4',4"-dimethylaminophenyl)-pyrazolyl-(5)-carbinol



Nr.	Lösungsmittel	λ_{max} [Å]
1	konz. H_2SO_4	4100
2	Eisessig	6325
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 3.1	6280
4	dto. pH = 9.8 (NaOH)	5800
5	dto. pH = 12.8 (NaOH)	2400

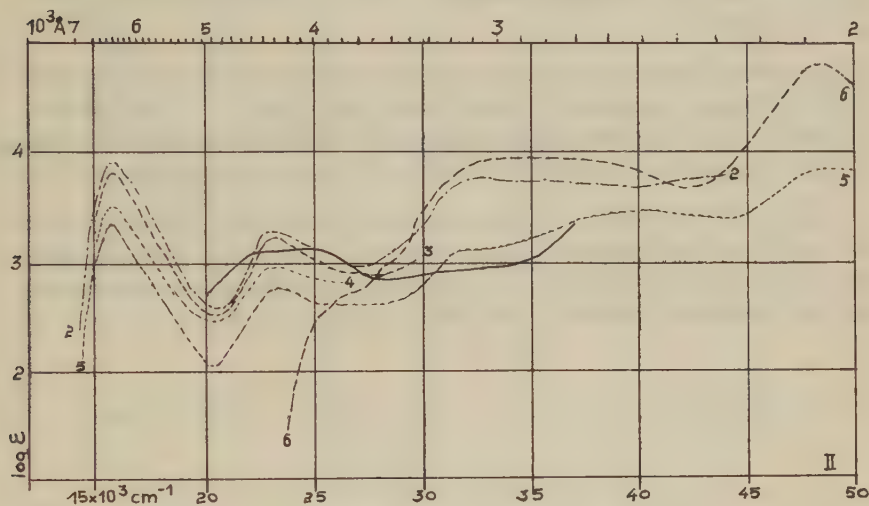
II) Bis-(4', 4''-methyaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-carbinol

Diese Verbindung, die sich vom MG durch das Fehlen zweier Methylgruppen unterscheidet, ist mit dem analogen Bis-(4, 4'-methylamino)-triphenyl-carbinol zu vergleichen. Dessen langwelligste Bande liegt bei 5870 Å (Lit. 15). Über weitere Einzelheiten der Kurve ist nichts bekannt.

Es soll daher lediglich, ähnlich wie später bei IV, auf einige Einzelheiten der Spektren hingewiesen werden. Die Extinktionen der Maxima liegen innerhalb eines weiten pH-Bereiches nahe zusammen. Das Auftreten von 2 Maxima (bei 6325 Å und 4325 Å) deutet auf eine asymmetrische Struktur. Die Extinktion der y-Bande beträgt etwa $\frac{2}{5}$ der der x-Bande.

In konz. Schwefelsäure liegt das Maximum bei 4150 Å. Offenbar liegen ähnliche Verhältnisse wie bei I vor. Beim Übergang vom sauren ins alkalische Gebiet ist nur eine sehr schwache rötliche Färbung zu bemerken, die zur Messung unzureichend ist.

Abb. 8 II) Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-carbinol



Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H_2SO_4	4150
2	Eisessig	6300
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 1.8 (H_2SO_4)	6325
4	dto. pH = 3.1 (H_2SO_4)	6325
5	dto. pH = 6.2 (Farbstoff)	6325
6	dto. pH = 9.8 (NaOH)	3000

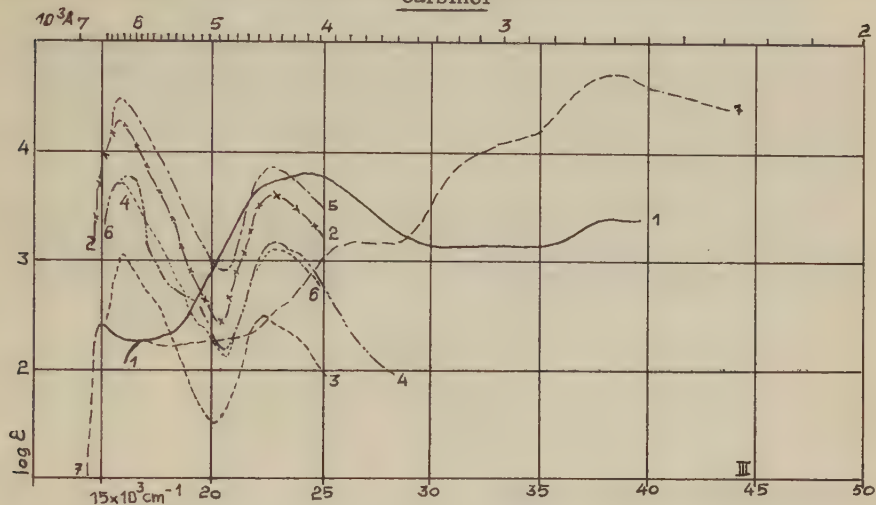
III) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-3-methyl-pyrazolyl-(5)-carbinol

Die Synthese unterscheidet sich nicht von der der anderen Glieder. Es gelingt hier eine reine Leukobase zu erhalten, die in Drusen kristallisiert und analysenrein ist.

Die spektroskopische Analyse gibt das Bild eines MG-Typs wieder. Das Verhältnis Extinktion x-Bande zu y-Bande ist bei pH 4.0 wie 5 : 1, was auf eine grössere Symmetrie als beim MG schliessen lässt. Das Maximum in konz. Schwefelsäure ist nahe bei der y-Bande, bei etwa gleichgrossen Extinktionen.

Titriert man langsam vom Säuren her mit n/10 Lauge, so schlägt die Farbe kurz nach dem Äquivalenzpunkt um. Sie ist bei pH 9.28 noch grünblau, wird bei pH 11.1 rotviolett und bei 11.56 blauviolett. Die Umlagerungsgeschwindigkeit zur Carbinolbase ist etwa 20mal kleiner als beim MG.

Abb. 9 III) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-3-methyl-pyrazolyl-(5)-
carbinol



Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H_2SO_4	4150
2	Eisessig	6300
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 1.0 (H_2SO_4)	6200
4	Schwefelsäure verd. pH = 2.52	6200
5	Wasser (Pufferlösung) pH = 4.01	6300
6	Wasser (Pufferlösung) pH = 7.0	6300
7	Lösungsmittel wie 3 pH = 12 (NaOH)	3750

IV) Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-1-methyl-pyrazolyl-(4)-carbinol

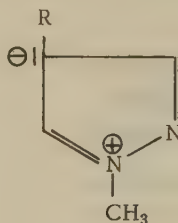
Dieser Farbstoff ist der einzige blauviolette unserer Reihe und beansprucht deshalb besonderes Interesse. Sein Spektrum zeigt nur eine einzige Bande (bei 5750 Å) und entspricht deshalb dem KV (5905 Å, Abb. 6). Genau genommen müsste allerdings IV mit Tris-(4', 4'', 4-methylaminophenyl)-carbinol verglichen werden, das jedoch nicht bekannt ist.

Da aber das Tris-(4, 4', 4''-äthylaminophenyl)-carbinol beschrieben ist, kann man auf Grund der folgenden Tabelle die zu erwartende Absorptionsbande des unbekannten Farbstoffs abschätzen.

Typ	$R_2N = C_2H_5NH$	CH_3NH
MG	5898	5870
KV	5850	-

Sie dürfte daher bei 5820 Å liegen.

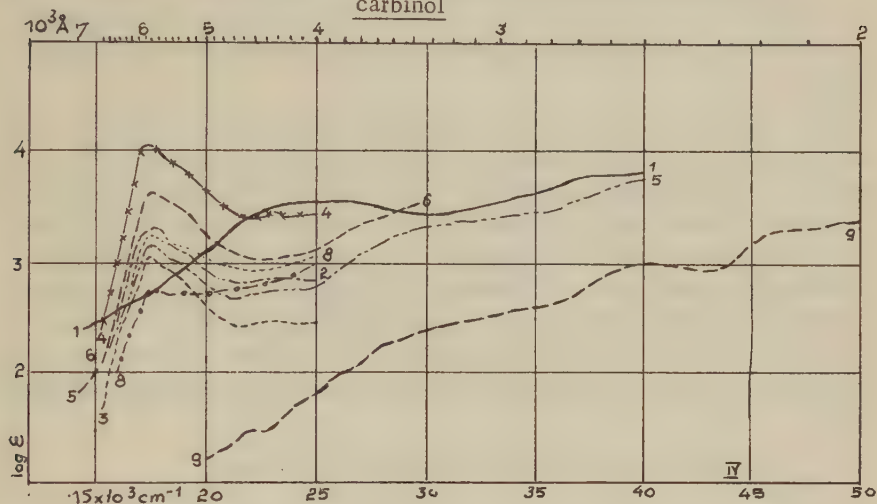
Es ergibt sich also eine Symmetrie unseres Farbstoffs, die der des KV vergleichbar ist. Das bedeutet, dass der elektromere Effekt des 1-Methylpyrazolyl-restes etwa dem des Monomethylanilino-restes entsprechen dürfte, wenn er mit seiner 4-Stellung an den Methankohlenstoff gebunden ist. An der 4-Stellung des Pyrazolrings ist der Elektronendruck auf Grund der Grenzstruktur



am stärksten.

Die beim Titrieren des Farbsalzes sich ergebende Ammoniumbase, die sich nicht durch einen deutlichen Farbumschlag, sondern nur durch eine sprunghafte Änderung der Farbintensität anzeigt, ist etwas stabiler als bei II.

Abb. 10 IV) Bis-(4',4''-methylaminophenyl)-1-methyl-pyrazolyl-(4)-
carbinol



Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H_2SO_4	4150
2	Eisessig	6300
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 1.0 (H_2SO_4)	6200
4	Schwefelsäure verd. pH = 2.52	6200
5	Wasser (Pufferlösung) pH = 4.01	6300
6	Wasser (Pufferlösung) pH = 7.0	6300
7	Lösungsmittel wie 3 pH = 12 (NaOH)	3750

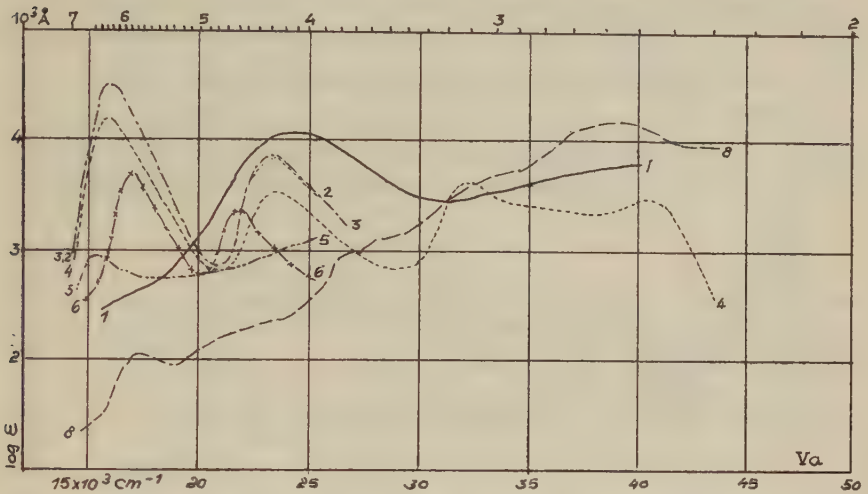
V) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-carbinol

Das ähnlich den anderen Gliedern aus dem Triazolaldehyd-(4) dargestellte Carbinol (kristalline und analysenreine Leukobase) wird spektroskopisch vermessen.

Auch hier liegt der MG-Typ vor. Die Extinktion der Bande in konz. Schwefelsäure ist bedeutend höher als die der y-Achse in Eisessig und zwar fast $\frac{1}{3}$ der x-Bande. Da das Maximum bei 4075 Å liegt, darf man auch hier annehmen, dass durch Protonisierung des Triazolkerns in Schwefelsäure eine grössere Symmetrie der Carbonium-Struktur vorliegt. Dass andererseits mit zunehmendem pH eine ähnliche Zunahme der Symmetrie eintritt (Kurve 6), dürfte an der bereits bei N-unsubstituierten Pyrazolen bemerkten Fähigkeit, Anionen zu bilden, liegen, die hier beim Triazol stärker zum Ausdruck kommt. Das anionische Triazolsystem wird einen stärkeren Elektronendruck ausüben, als das nicht ionisierte.

Die Ammoniumbase ist mehr blau gefärbt (qual. Kurve 6).

Abb. 11 V) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-carbinol

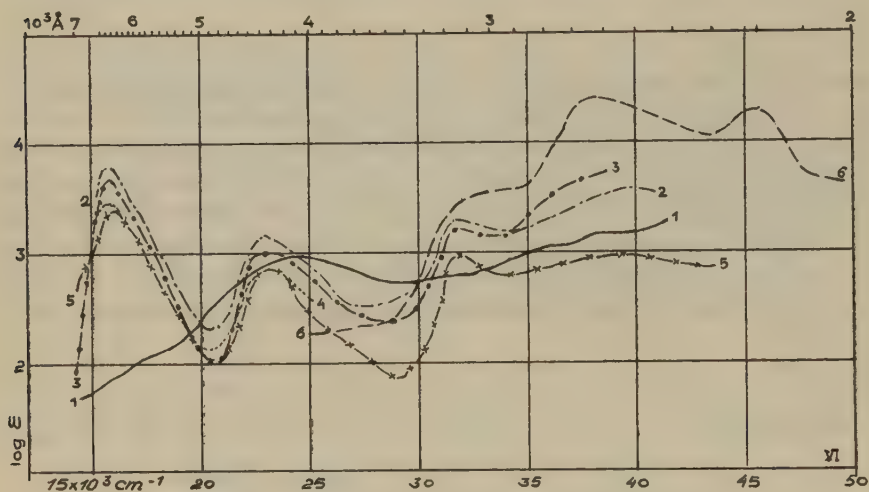


Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H ₂ SO ₄	4075
2	Eisessig	6300
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 4.5 (H ₂ SO ₄)	6275
4	Wasser ⁺⁾ pH = 5.2	6300
5	Äthanol ⁺⁾	6550
6	wie 3 ⁺⁾ pH = 9.8 (NaOH)	5900
8	wie 3 pH = 9.8 (NaOH)	5950 2600

⁺⁾ Farbstoffsulfat

VI) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-1-methyl-triazolyl-(4)-carbinol

Die Kurven zeigen ein dem MG ähnliches Aussehen. Die Carbinolbase bildet sich unmessbar schnell aus der Ammoniumbase.

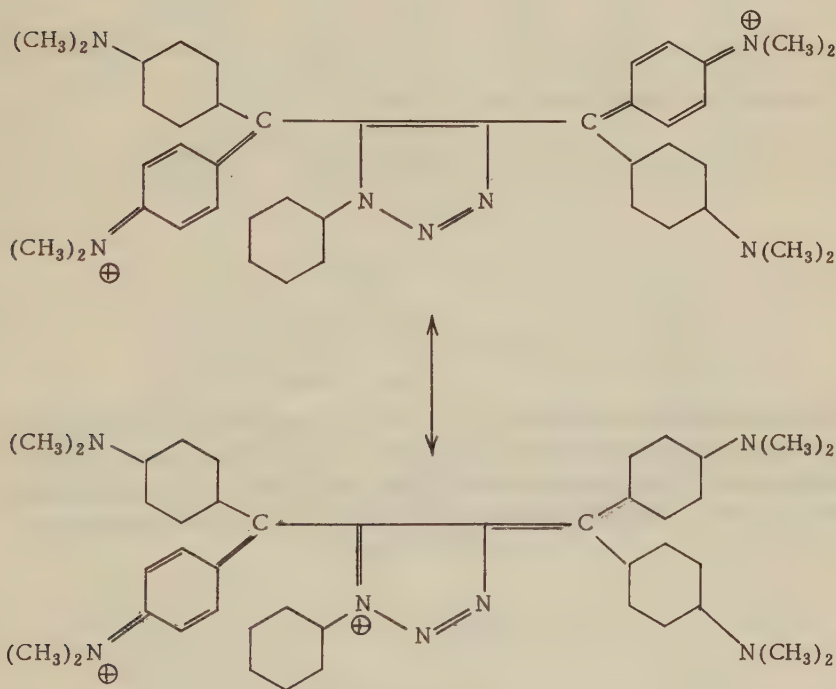


Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H_2SO_4	4100
2	Eisessig	6300
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 2.2 (H_2SO_4)	6325
4	wie 3 pH = 3.1 (H_2SO_4)	6325
5	wie 3 pH = 6.08	6300
6	Äthanol + 0.1 ccm NaOH	2600

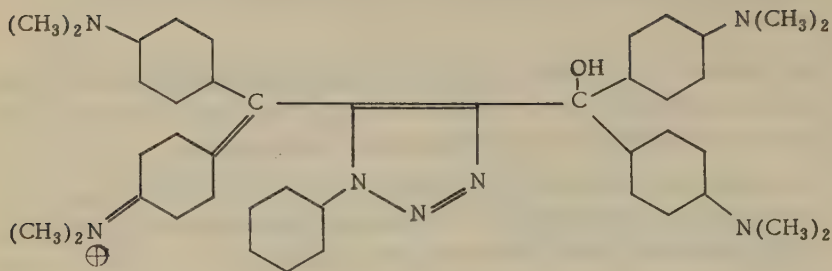
VII) 1-Phenyl-4,5-bis-bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-oxymethyl-1,2,3-triazol

Die Synthese dieses Carbinols aus dem 1-Phenyltriazoldialdehyd-(4,5) verlief glatt, es konnte nach umfangreichen Reinigungsversuchen sowohl die Leukobase, als auch die Carbinolbase analysenrein erhalten werden.

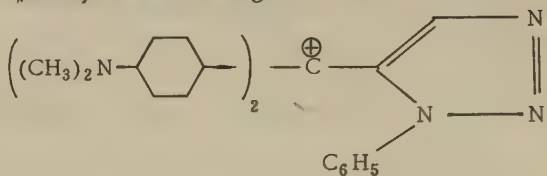
Bei der Deutung der Farbstoffeigenschaften tritt insofern eine Schwierigkeit auf, als sich in diesem Molekül zwei Farbsysteme gegenüberstehen. Man kann sich zwar eine durchgehende Mesomerie aufzeichnen:



die sich aber nur von einem zweiwertigen Kation ableiten lässt. In der 1. Ionisationsstufe sind nur Formeln möglich, bei denen eine Carbinolgruppe erhalten ist.

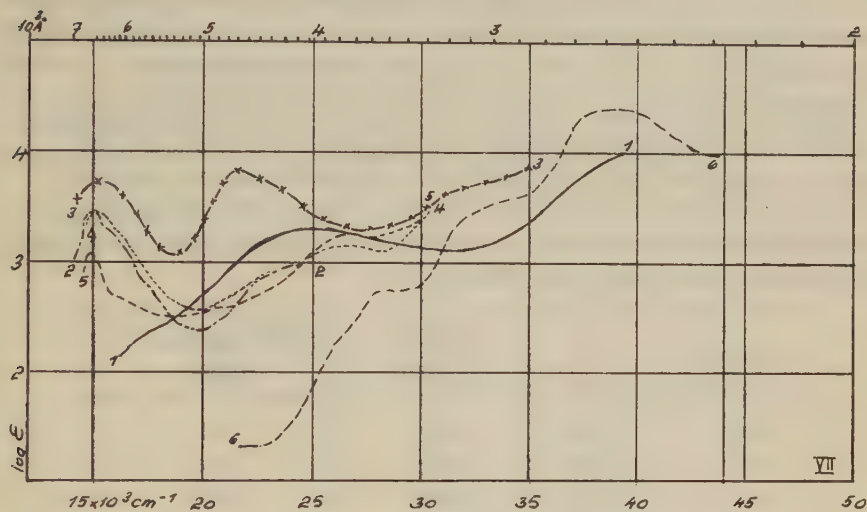


Da das einfache „Phenyltriazol-Analoge“ des MG



als Vergleichssubstanz nicht vorliegt, ist kaum zu entscheiden, ob die beobachtete Absorptionsverlängerung von VII gegenüber MG um 420 Å eine Folge der heterocyclischen Substitution oder eine Folge der Vergrößerung des konjugierten Systems durch die zweifache Bis-(dimethylaminophenyl)-methan-Gruppe ist.

Abb. 14 VII) 1-Phenyl-4,5-bis-[bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-oxymethyl]-
1,2,3-triazol



Nr.	Lösungsmittel	$\lambda_{\max}$ [Å]
1	konz. H ₂ SO ₄	3975
2	Eisessig	6600
3	70 Vol. % Alkohol 30 Vol. % Wasser pH = 2.28 (H ₂ SO ₄)	6500
4	wie 3 pH = 2.75 (H ₂ SO ₄)	6550
5	wie 3 pH = 11.75 (NaOH)	6620
6	wie 3 pH = 14 (NaOH)	3600

Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass die aromatischen Systeme des Triazol- und Pyrazolrings einen Beitrag zur Mesomerie von Triarylmethanfarbstoffen leisten können. Die Art und das Ausmass dieses Beitrages werden diskutiert.

Nach den allgemeinen Ausführungen über die Zusammenhänge zwischen elektromerem Effekt und Wellenlänge der Absorptionsbanden soll eine Beziehung zwischen dieser und dem pK-Wert der Farbstoffcarbinole bestehen. Wir haben diese pK-Werte bestimmt ⁺⁾ und finden tatsächlich die geforderte Abhängigkeit. Auch die ermittelten Umlagerungsgeschwindigkeiten Ammonium-base-Carbinol ordnen sich in das Schema ein.

Verbindung	pK _a	x-Bande $\lambda_{\max}(\text{\AA})$	Entfärbungszeit ⁺⁺⁾ Min.
KV	11.56	5905	36
V	11.28	6275	32
I	10.71	6280	30
III	10.34	6300	21
VI	10.24	6325	0
VII	10.78	6600	0

Das Ausmass der Mesomeriefähigkeit der heterocyclischen Reste lässt sich etwa auf folgendem Wege abschätzen.

Der Farbstoff IV absorbiert etwa wie das Tris-(4,4',4''-methyl-aminophenyl)-carbinol, d.h. der 1-Methylpyrazolyl-(4)-Rest wirkt etwa in gleichem Masse als Elektronendonator wie der Methyl-aminophenyl-Rest. Da der Farbstoff II eine wesentlich langwelligere Absorption besitzt, muss der gleiche Effekt beim Pyrazolyl-(4)-Rest viel schwächer in Erscheinung treten.

Auch in der Reihe der eigentlichen MG-Analogen I, III, V und VI (mit Dimethylamino-Gruppen) lassen sich solche Abstufungen des Substituenteneinflusses feststellen.

Aus den Spektren kann die Resonanzenergie der betreffenden Heterocyclen nach der Methode von DEWAR (Lit. 17) berechnet werden.

⁺⁾ Ohne Berücksichtigung von Korrekturen, wie z.B. dem Hammettschen σ_p , so dass unsere Zahlen nur unter sich vergleichbar sind.

⁺⁺⁾ Ammoniumbase (27°, pH 12.4).

Auf der Basis der LCMO (linear combination of molecular orbitals) Methode unter Einbeziehung der Mesomerieenergie des Phenylkerns berechnete DEWAR die Maxima der x- bzw. y-Achse von MG und KV. Umgekehrt muss es möglich sein, aus den Spektren unserer Farbstoffe die Mesomerieenergie der heterocyclischen Molekelteile zu berechnen. Voraussetzung (Lit. 16) hierfür wäre die Berechnung der secular equation für den Körper $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Die Schwierigkeit dieser Arbeit, die ohne Rechenmaschine (digital computer) kaum zu bewältigen ist, lag nicht im Rahmen dieser präparativen Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Zur Tautomerie

Triazolaldehyd-4 und Diazomethan: 1-Methyltriazolaldehyd-4 und 1-Methyltriazolaldehyd-5

1) 875 mg (0.9 mMol) Triazolaldehyd-4, in Äther suspendiert, werden mit der doppelten Menge (1.8 mMol) Diazomethan in Äther versetzt und einen Tag unter Wasserkühlung stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben neben Öl wenig nadelförmige Kristalle, Schmp. 70-80° (Tonteller). Der Schmelzpunkt des Aldehyds (positive Tollensprobe) konnte nach einmaliger Kristallisation auf 105° erhöht werden; 10 mg Ausbeute. Das nicht kristallisierende Öl (820 mg) wird mit alkalischer Silbernitratlösung oxydiert, das Silber unter Zugabe von Aktivkohle abfiltriert, das Filtrat angesäuert und eingedampft. Anorganisches Material wird mit wenig Wasser herausgelöst und das Unlösliche aus wenig heissem Alkohol kristallisiert (815 mg 80% d.Th.); Schmp. 183-184°, Nadeln. Diese Carbonsäure gibt mit einer auf anderem Wege dargestellten 1-Methyltriazolcarbonsäure-5 keine Schmelzpunktsdepression.

2) Einen anderen Verlauf nimmt die Alkylierung, wenn der Triazolaldehyd in Dioxan gelöst (9.7 g = 0.1 Mol in 20 ccm Dioxan) und mit 4.9 g (0.115 Mol) Diazomethan (24.5 mg ccm Äther) umgesetzt wird. Die Reaktion verläuft lebhaft und erfordert Kühlung. Nach zweitägigem Stehen in kaltem Wasser ist die Lösung entfärbt. Die ausgefallene Masse wird abfiltriert und im Vakuumexsiccator getrocknet, wobei sie sich aufbläht. (6.1 g gelblich honigartig, Aldehydnatur durch positive Tollens-Reaktion sichergestellt). Ein Teil wird ins Semicarbazon übergeführt, das aus Wasser/Alkohol umkristallisiert werden kann; Schmp. 212°C.

3.1 g der honigartigen Substanz werden in Alkohol mit Silbernitrat NaOH oxydiert. Die erhaltene Carbonsäure (1-Methyltriazolcarbonsäure-(4)) schmilzt bei 225°. Ausbeute 2.8 g = 80% (aus Alkohol). Die Carbonsäure gibt mit auf anderem Weg hergestellter 1-Methyltriazolcarbonsäure-(4) keine Schmelzpunktsdepression.

Umsatz von 4-Phenyltriazolaldehyd-(5) mit Diazomethan

Eine Lösung von 8.65 g (0.05 Mol) des Aldehyds in Äther wird mit 2.1 g Diazomethan in 900 ccm Äther (0.05 Mol) portionsweise unter Wasserkühlung umgesetzt, solange die Stickstoffentwicklung anhält. Der entstehende, etwas klebrige Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuumexsiccator getrocknet, wobei Blasenbildung und Aufblähen beobachtet wird. Der Niederschlag wiegt 1.79 g. Nach Abziehen des Äthers im Vakuum wird der Rückstand in den Eisschrank

gestellt, worauf Kristallisation eintritt; 7.25 g (Schmp. 76-80°). Bei Zimmertemperatur lösen sich die Kristalle in dem Öl. Alle drei Substanzen besitzen Aldehydnatur.

Das Hauptprodukt (Schmp. 83-83.5°, aus Wasser) gibt mit einem gleich-
teiligen Gemisch aus 1-Methyl-4-phenyl-triazolaldehyd-(5) und 1-Methyl-5-
phenyl-triazolaldehyd-(4) keine Schmelzpunktsdepression.

Der etwas klebrige Niederschlag konnte nur sehr verlustreich kristallisiert
werden, wobei sich schliesslich ebenfalls ein Schmelzpunkt von 82-83° zeigte.

2. Aldehydsynthesen

Pyrazolaldehyd-(3) (nach R. HÜTTEL)

Zu 13 g frisch dest. Propargylaldehyd in Äther wird unter Kühlung bis zur
dauernden Entfärbung bei 0° Diazomethan eingetropft. Zur Verhinderung von
Polymerisationserscheinungen wird sofort abfiltriert und aus dem Filtrat der Äther
im Vakuum abgezogen. Ausbeute 21.05 g, Schmp. 149° (91.5% d.Th.). Eine
Weiteralkylierung fand nicht statt.

N-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5)

1) 865 ccm ätherische Diazoäthanlösung (15.8 g) werden in Eis Kochsalz-Mi-
schung auf -5 bis -6° abgekühlt und innerhalb von 1.5 Stunden in 200 ccm
14 g Propinal enthaltenden gekühlten Äther eingetropft. Das ausgeschiedene Pro-
dukt und zwei weniger reine Fraktionen werden mit heissem Aceton gewaschen
und das Unlösliche vereinigt. Es werden so 3.16 g einer bei 185-186° schmelzen-
den Substanz erhalten, die sich durch Mischschmelzpunkt als 3-Methylpyrazol-
aldehyd-(5) kennzeichnet. Aus der Acetonmutterlauge kristallisieren in schönen
Prismen eine bei 118-120° schmelzende (3.32 g) und eine bei 130° schmelzende
Substanz (Gemisch aus 3-Methylpyrazolaldehyd-(5) und niedrigschmelzendem
Aldehyd).

Die niedrigschmelzende Substanz wird durch Analyse als N-Äthyl-3-methyl-
pyrazolaldehyd-(5) festgelegt, wobei die Aldehydnatur aller Produkte durch
Silberspiegel-Reaktion sichergestellt ist; Schmp. 115-115.5° (aus Wasser). An
der Luft färbt sich die Verbindung recht schnell gelb, ohne aber, selbst nach
vielen Tagen, den Schmelzpunkt zu ändern.

4.945 mg Substanz ergeben 11.047 mg CO₂ und 2.922 mg H₂O ⁺⁾
 3.440 mg Substanz ergeben 0.624 ccm N₂ bei 30° und 753 mm Hg
C7H10N2O (138.2) ber.: C 60.96 H 6.61 N 20.26
 gef.: C 60.85 H 7.29 N 20.28

Von diesem Aldehyd wurde ein Semicarbazon dargestellt; Schmp. 199°, aus Alkohol (Zers.),

3.960 mg Substanz ergeben 7.148 mg CO₂ und 2.372 mg H₂O
 2.469 mg Substanz ergeben 0.822 ccm N₂ bei 25° und 716 mm Hg
C3N13N5O (195.2) ber.: C 49.22 H 6.71 N 35.87
 gef.: C 49.26 H 6.70 N 35.92

2) Ein Ansatz mit grossem Überschuss an Diazoäthan führte nur zum N-Äthyl-Aldehyd. Zu 1.88 g Propinal (0.04 Mol) in Äther werden bei -5° 2000 ccm 0.1molares Diazoäthan (in Äther) eingetropft und zwar innerhalb von 30 Min., dann 24 Std. im Eisschrank stehen gelassen; Aufarbeitung ergibt eine weisse, zu Nadeln erstarrte Masse, die mit Aceton heiss gelöst beim Abkühlen und teilweisem Eindampfen (2.5 g, Schmp. 112-116°) nach Umkristallisieren aus Wasser (Schmp. 115-115.5°) N-Äthylaldehyd darstellt.

3-Methylpyrazolaldehyd-(5) und Diazoäthan

220 mg des Aldehyds werden heiss in wasserfreiem Dioxan gelöst, abgekühlt und mit 200 ccm Äther versetzt, der etwa 1 g Diazoäthan enthält, über Nacht stehen gelassen, am folgenden Tag 8 Std. am Rückfluss gekocht und im Vakuum destilliert. Ausbeute 210 mg Kristalle. (Schmp. 116-117°). Durch Umkristallisieren aus Wasser sinkt der Schmelzpunkt erwartungsgemäss auf 115°. Gibt Silberspiegel-Reaktion. Dabei zeigte sich, dass ähnlich dem Ausgangsaldehyd und im Gegensatz zum 1-Methyltriazolaldehyd-(4), zuerst ein weisser Niederschlag entsteht, der dann erst bei längerem Erhitzen unter Dunkelfärben in den charakteristischen Silberspiegel übergeht.

Das ebenfalls hergestellte Semicarbazon ist mit dem früher gewonnenen identisch (Schmp. 198°).

Bromierung des 1-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5): 1-Äthyl-3-methyl-4-brom-pyrazolaldehyd-(5)

414 mg des Aldehyds (0.3 mMol) und 468 mg Brom in 10 ccm Eisessig

⁺⁾ Für viele Analysen wird Herrn Hans Geyer u. Frl. D. Graf bestens gedankt.

ergeben bei 55° und anschliessender Vakuumdestillation nach dem Trocknen 849 mg, Schmp. 158-159°. Auf Zusatz von Wasser Hydrolyse des Hydrobromids. Nochmalige Umkristallisation aus wässrigem Aceton liefert Nadeln (Zugabe von Wasser bis zur Trübung) vom Schmelzpunkt 173-174°; Tollensprobe positiv.

3.582 mg Substanz ergeben 5.121 mg CO₂ und 1.392 mg H₂O

C ₇ H ₉ N ₂ OBr (217.1)	ber.:	C	38.73	H	4.18
	gef.:	C	39.01	H	4.34

Aus dem Bromaldehyd wird ein Semicarbazon dargestellt, welches, aus Methanol fraktioniert kristallisiert, bei 131-133° schmilzt.

Oxydation des 1-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5) : 1-Äthyl-3-methylpyrazolcarbonsäure-(5)

1.38 g des Aldehyds (0.01 Mol) werden mit 10 ccm einer 20proz. Silbernitratlösung und 3 ccm NaOH (33proz.) oxydiert. Nach einstündigem Erhitzen auf 70° wird filtriert, mit 3 ccm konz. HCl angesäuert und auf dem Wasserbad eingengt. Der abfiltrierte Niederschlag wird mit Alkohol/verd. HCl extrahiert und der Extrakt eingedampft. Auf Zusatz von Wasser entstehen Kristalle. Schmp. 115-145°, (1.45 g 94% d.Th.). Aus Wasser umkristallisiert erhält man ein Gemisch von nadelförmigen und federartigen Kristallen, das bei 122° schmilzt. Durch fraktionierte Kristallisation werden 1.15 g 1-Äthyl-3-methylpyrazolcarbonsäure-(5) vom Schmelzpunkt 140° gewonnen, während etwa 200 mg einer bei 132° schmelzenden Carbonsäure (1-Äthyl-5-methylpyrazolcarbonsäure-(3)) zurückbleiben. 1-Äthyl-3-methylpyrazolcarbonsäure-(5) (340 mg) werden mit 468 mg Brom in Eisessig bromiert. Es fallen 660 mg der 1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolcarbonsäure-(5) an, Schmp. 156-158° (aus Wasser in feinen Nadeln, Schmp. 158-159°). Die Bromcarbonsäure ist in Äther löslich, macht aus Bicarbonat erst beim Erwärmen Kohlensäure frei und lässt sich aus wenig Aceton mit Wasser ausfällen. Dabei lässt man am besten heisses Wasser bis zur Trübung zutropfen. Die Substanz ist identisch mit der aus dem 1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolaldehyd-(5) durch Oxydation gewonnenen Carbonsäure.

1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolcarbonsäure-(5)

385 mg 1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolaldehyd-(5) wird mit AgNO₃/NaOH oxydiert, wobei sofort eine Reduktion des Silberoxyds eintritt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich und ergibt nach Umkristallisation Nadeln vom Schmelzpunkt 158-159°; Ausbeute 365 mg. Mit der vorher dargestellten Carbonsäure wird ein Mischschmelzpunkt erhalten.

Versuch zur Veresterung der 1-Äthyl-3-methyl-4-brompyrazolcarbonsäure-(5)

250 mg der erhaltenen Bromcarbonsäure werden mit 20 ccm HCl/CH₃OH am Rückfluss 3 Std. lang erhitzt. Der Alkohol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser angefeuchtet, um entstandenes Hydrochlorid zu zerlegen. Filtrat und Rückstand wird mit Äther und Bicarbonat extrahiert. Aus den Ätherfraktionen wird eine Substanz gewonnen, (Schmp. 157.5-158°, aus Wasser). Da das Produkt beim Erwärmen aus Bicarbonatlösung Kohlensäure frei macht und sich auch beim Verseifen mit Methanol KOH nicht ändert, muss man annehmen, dass keine Veresterung stattfand. Die Substanz ergibt auch keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

1-Äthyl-3-methyl-4-phenylpyrazolaldehyd-(5)

Etwa 2.2 g Diazoäthan (0.04 Mol) in 350 ccm Äther werden unter Kühlen zu 1.5 g Phenylpropinal (0.011 Mol) in Äther getropft und 24 Std. unter Wasserkühlung gehalten, dann 8 Std. am Rückfluss gekocht und der Äther im Vakuum abgezogen. Es bleibt eine gelbliche honigartige und nach Honig riechende, nur langsam kristallisierende Masse zurück (ca 2g). Nach 3 Monaten ist die Kristallisation beendet. Durch Verrühren mit abs. Alkohol gelingt Abtrennung von begleitendem Öl. Die Kristalle schmelzen bei 102-105° und nach Umkristallisation aus abs. Alkohol bei 176-177° (kleine Nadeln). Die Aldehydnatur ist durch Tollens-Reaktion gesichert.

3.893 mg Substanz ergeben 10.428 mg CO₂ und 2.245 mg H₂O
3.731 mg Substanz ergeben 0.447 ccm N₂ bei 24° und 723 mm Hg.

C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O (214.3)	ber.:	C	72.87	H	6.58	N	13.08
	gef.:	C	72.93	H	6.45	N	13.10

1-Äthyl-3-methyl-4-phenylpyrazolcarbonsäure-(5)

540 mg des Aldehyds werden mit 500 mg AgNO₃ und 1.5 ccm 33proz. NaOH oxydiert. Die Oxydation geht erst nach Erhitzen auf etwa 60° vor sich. Nach Filtration und Ansäuern wird eingedampft. Das Rohprodukt (520 mg, 90% d.Th.) hat einen Schmelzpunkt von 186-188°, der durch Kristallisation aus Wasser/Alkohol auf 189-190° erhöht werden kann.

460 mg der Carbonsäure, die nur langsam aus warmer Bicarbonatlösung CO₂ frei macht, wird mit 20 ccm HCl Methanol, am Rückfluss verestert und die Lösung anschliessend eingedampft (430 mg). Mit warmer Bicarbonatlösung behandelt bleiben nur etwa 20 mg ungelöst. Der Rest wird durch Ansäuern wiedergewonnen (390 mg, Schmp. 180°) und gibt mit der oben hergestellten Carbonsäure keine Depression.

Pyrazolaldehyd-(4)

6.8 g Pyrazol in 20 ccm Chlorbenzol gelöst, werden mit 30.6 g Phosphoroxychlorid und 27 g Formylmethylanilin unter Eiskühlung vermischt, nach 2stündigem Stehenlassen 2 Std. auf 80° erhitzt und nach dem Abkühlen auf Eis gegossen. Es entstehen zwei Schichten. Die schwere Schicht wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert und zeigt Aldehydnatur. Die wässrige Schicht wird nach dem Neutralisieren mit Äther perforiert; es werden dabei 3.3 g Pyrazol wiedergewonnen. Die schwere Schicht hinterlässt bei der Destillation eine sich verfestigende Masse, die lediglich auf dem Tonteller gereinigt und von dem anhaftenden Öl befreit werden kann, wobei sie einigermaßen hell (150 mg, Schmp. 125-128°) herauskommt. Bei Versuchen diese Substanz umzukristallisieren (mit Äther oder Alkohol) tritt Braunfärbung ein und die Masse wird zähflüssig, ähnlich wie wir es schon beim Pyrazolaldehyd-(3) bemerkt haben.

1-Methylpyrazolaldehyd-(4)

1) 16.5 g Phosphoroxychlorid und 7.4 g N-Formylmethylanilin werden unter Kühlen gemischt und langsam in 4.5 g 1-Methylpyrazol ebenfalls unter Kühlen eingetragen, 24 Std. stehen gelassen und dann 1 Std. auf 80° erhitzt, auf Eis gegossen und mit Soda neutralisiert. Es scheidet sich an der Oberfläche eine ölige Schicht ab, die abgetrennt und mit Wasserdampf destilliert wird. Das Öl geht mit Wasserdampf über und wird aus dem Destillat mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und der Äther im Vakuum abgezogen. Es bleiben 2.3 g zurück (Ausgangsmaterial). Aus dem Rückstand der im Vakuum aufkonzentrierten wässrigen Schicht des Ansatzes wird mit Äther ein Aldehyd isoliert (Tollens-Probe) und, da Reinigungsversuche scheitern, als Semicarbazon gekennzeichnet; Ausbeute 1.7 g, Schmp. 228°. Da dieses durch Umkristallisieren nicht gereinigt werden konnte, musste auf eine Analyse verzichtet werden. Jedenfalls ist die Verbindung nicht identisch mit einem aus N-Formylmethylanilin erhältlichen Semicarbazon.

2) Bei einem weiteren Ansatz (5.1 g 1-Methylpyrazol, 33 g POCl_3 und 14.8 g N-Formylmethylanilin, 5 Std. bei 80°) unter schärferen Bedingungen reagiert der gebildete Aldehyd mit dem durch Hydrolyse entstandenen Monomethylanilin weiter. Das Reaktionsprodukt wird auf Eis gegossen (nur geringe Wärmeentwicklung) und dann wasserdampfdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und der Extrakt eingengt, wobei eine zähe rote Masse hinterbleibt, die in Methanol löslich ist. Aus dieser Lösung lässt sich ein blauer Farbstoff mit Äther ausfällen. Die in der methanolischen Lösung enthaltene Leukobase ist sehr autoxydabel

und geht in den blauen Farbstoff über, wie sich beim Auftropfen eines Tropfens der Lösung auf ein Uhrglas zeigt. Es fallen etwa 1.2 g des Farbstoffs an.

Der Rest der Lösung wird mit Semicarbazid versetzt (positiver Aldehydnachweis), wobei etwa 5.5 g Semicarbazon ausfallen, die aus wenig Wasser Alkohol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 227-228° zeigen und mit obigem Semicarbazon identisch sind. Im Filtrat wird nach Ansäuern mit H_2SO_4 die Leukobase durch Oxydation mit PbO_2 in den Farbstoff übergeführt und mit Äther gefällt. Durch wiederholtes Fällern und Eindampfen wird aller Farbstoff herausgeholt (2.0 g), der jedoch nicht so rein anfällt wie der obige. Eigenschaften und Reinigung siehe Farbstoffsynthese IV.

1-Phenylpyrazol

13.0 g Phenylhydrazinhydrochlorid, in Wasser gelöst, werden zu einer Lösung von 20 g Tetra-äthoxypropan in Alkohol bei Raumtemperatur zugetropft, und anschliessend 12 Std. geschüttelt. Es entsteht ein braunes schweres Öl. Das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde am Rückfluss gekocht, dann 3mal ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Die Hauptmenge geht bei 120-123°/16 mm über und erstarrt im Kühlschrank. Ausbeute 8.0 g (61% d.Th.).

1-Phenylpyrazolaldehyd-(4)

In 16.5 g $POCl_3$ werden unter Rühren 7.4 g N-Formylmethylanilin und nach 2 Std. 7.9 g Phenylpyrazol bei 20° zugetropft, wobei gekühlt wird. Nach Absetzen der Kühlung wird die Mischung nach kurzer Zeit homogen und färbt sich innerhalb einer halben Stunde rotbraun. Dabei steigt die Temperatur wieder an und erreicht bald 32°, so dass wieder gekühlt wird. Es wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gehalten und abschliessend 1 Std. lang auf 80° erhitzt. Tiefe Rotbraunfärbung. Nach Abkühlung wird auf Eis gegossen, mit 20 g Na-Acetat abgestumpft und mit Wasserdampf das Methylanilin abgetrieben. Der Kolbenrückstand kristallisiert beim Abkühlen (grüngelbe Nadeln). Das Filtrat wird 3mal ausgeäthert und der Extrakt getrocknet. Die Nadeln werden aus Alkohol unter Zusatz von Wasser und Aktivkohle umkristallisiert (2.7 g, Schmp. 86-87°, positive Tollensprobe). Beim Verdampfen der Ätherlösung bleiben flache Nadeln in braunem Öl gebettet, die auf Ton abgepresst werden; 0.9 g, Schmp. 82-86° (positive Tollensprobe). Die vereinigten Kristalle werden mehrmals aus Alkohol umkristallisiert (farblose Nadeln, Schmp. 87-88°). Gesamtausbeute 3.3 g (37% d.Th.).

4.254 mg Substanz ergeben 10.877 mg CO₂ und 1.818 mg H₂O
3.724 mg Substanz ergeben 0.553 ccm N₂ bei 26° und 724 mm Hg.

C ₁₀ H ₈ N ₂ O (172.1)	ber.:	C	69.75	H	4.68	N	16.27
	gef.:	C	69.78	H	4.78	N	16.15

Aus den Mutterlaugen konnten noch weitere grünlichgelbe Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 86-88° gewonnen werden. Der Aldehyd ist löslich in Alkohol (in der Hitze), Aceton, Chloroform, Benzol, Äther, schwerlöslich in Wasser und Petroläther. Unlöslich in 2n NaOH.

1-Phenylpyrazolcarbonsäure-(4)

344 mg des vorstehenden Aldehyds, gelöst in 10 ccm Alkohol, werden mit 0.3 ccm NaOH (33proz.) und 1.1 ccm AgNO₃ (20proz.) versetzt und gelinde erwärmt. Nach Filtration und Ansäuern fallen 195 mg feiner Nadeln aus; Schmp. 216°. Mehrfache Kristallisation aus Alkohol Wasser steigert den Schmelzpunkt auf 221-223° (Lit. 221-222°).

Durch Umsetzen von 75 mg der Carbonsäure mit Diazomethan werden 80 mg Ester erhalten; Schmp. 123-125°; nach Umkristallisation aus Methanol 128-129° (Lit. 128-129°).

Darstellung des Triazolaldehyds (nach R. HÜTTEL)

Zu einer ätherischen Lösung von 28 g Propargylaldehyd (frisch destilliert) werden etwa 26 g Stickstoffwasserstoffsäure unter Kühlen mit Eiswasser eingetropft und nach etwa 3 Tagen der in prächtigen Kristalldrusen ausgefallene Aldehyd abfiltriert. Ausbeute 49.1 g (97.6% d.Th.), Schmp. 141-142°, so dass ein Umkristallisieren nicht mehr notwendig war.

1-Methyltriazolaldehyd-(4) und 1-Methyltriazolaldehyd-(5)

1) Die Darstellung erfolgt im wesentlichen nach der von R. HÜTTEL (Lit. 61) gegebenen Vorschrift. Bei grösseren Ansätzen empfiehlt sich Eiskühlung.

16.9 g frisch dest. Propinal wird zu etwa 20 g Methylazid in 500 ccm Äther unter Eiskühlung gegeben und etwa 6 Std. im Eisbad belassen. Nach einem Tag in kaltem Wasser lässt man 4-5 Tage bei Zimmertemperatur stehen und filtriert die auskristallisierten Nadeln ab (24.4 g). Aus dem Äther lassen sich noch 2.6 g weniger reiner Aldehyd holen, der mehr blättchenförmig erscheint. Die Hauptfraktion schmilzt bei 110° und nach Umkristallisieren aus Wasser (lange Nadeln) bei 113.5°; Ausbeute 84% d.Th.

2) Bei einem anderen Ansatz (18 g Propinal (0.33 Mol) und 20 g Methylazid (0.35 Mol) wurde gefunden, dass die aus Wasser zuerst ausfallende Fraktion (26.6 g) bei 108° sintert und dann bei 163-167.7° schmilzt, während der Rest (1.2 g) bei 113° schmilzt (Gesamtausbeute 84%). Diese hochschmelzende Fraktion zeigt eine bläuliche Fluoreszenz und ist pulverförmig. Ein Versuch zur Auftrennung des Gemisches durch fraktionierte Kristallisation war ohne Ergebnis. Etwa 2 g des Aldehyds in Alkohol werden mit alkalischer Silbernitratlösung oxydiert; die erhaltene Carbonsäure wird mit wenig Wasser gewaschen und dann in Alkohol aufgekocht. Der unlösliche Teil, der zwischen 110 und 180° schmilzt, wird nochmals oxydiert und wieder so behandelt.

Die vereinigten Alkoholfraktionen werden fast zur Trockne eingedampft und dann abgekühlt (1.9 g, Schmp. 220° (Zers.)). Die unlöslichen Fraktionen werden nochmals aus Wasser kristallisiert (Schmp. 185-188°, 0.1 g) und stellen somit die 1-Methyltriazolcarbonsäure-(5) dar.

3) Bei einem dritten Ansatz (10.5 g Propinal (0.2 Mol) und 11.8 g Methylazid (0.21 Mol) hinterblieb nach der Abtrennung der Kristalle und Abdampfen des Äthers ein Öl, welches nur langsam im Kühlschrank kristallisierte. Die Kristalle zeigten nach Umkristallisation aus Wasser einen Schmelzpunkt von 185-188°; Ausbeute 1.4 g (6.3% d.Th.). Keine Depression mit der vorher erhaltenen 1-Methyltriazolcarbonsäure-(5) (Lit. 83).

4.005 mg Substanz ergeben 5.541 mg CO₂ und 1.456 mg CO₂
 2.723 mg Substanz ergeben 0.835 ccm N₂ bei 23° und 709 mm Hg.

C ₄ H ₅ N ₃ O ₂ (127.1)	ber.:	C	37.80	H	3.97	N	33.07
	gef.:	C	38.03	H	3.95	N	32.99

Die Hauptfraktion aus 1-Methyltriazolaldehyd-(4) bestehend, wog 16.2 g (73% d.Th.), Schmp. 113°.

Das zurückgebliebene Öl konnte nicht weiter identifiziert werden.

1-Methyl-4-phenyltriazolaldehyd-(5) und 1-Methyl-5-phenyltriazolaldehyd-(4)

In einem Autoklaven werden 16.3 g reines flüssiges Methylazid und 25.2 g Phenylpropinal eingewogen und dann 14 Std. auf 80-100° erhitzt. Beim Öffnen gerät die Reaktionsmischung unter starker Blasenbildung ins Schäumen und erstarbt schliesslich beim Heraussaugen. Rohausbeute 32.45 g (90.5% d.Th.), Schmp. 58-80°. Das Produkt wird aus Alkohol umkristallisiert (28.2 g) und dann in einen in Äther löslichen (13.9, Schmp. 60.5-63°) und einen in Äther unlöslichen (14.3 g, Schmp. 94-95.5°) Teil zerlegt. Beide Substanzen geben positive Tollens-Reaktion.

1-Methyl-5-phenyltriazolaldehyd-(4)

Der nochmals umkristallisierte Aldehyd (Schmp. 94.5-95.5°) wird zur Analyse gegeben:

3.794 mg Substanz ergeben 8.943 mg CO₂ und 1.621 mg H₂O
 3.687 mg Substanz ergeben 0.765 ccm N₂ bei 22° und 707 mm Hg.

C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)	ber.:	C	64.16	H	4.85	N	22.45
	gef.:	C	64.35	H	4.78	N	22.33

3.74 g dieses Aldehyds werden mit 3.4 g Silbernitrat und 5 ccm NaOH (800 mg) oxydiert, filtriert, angesäuert und abgekühlt, wobei das Oxydationsprodukt kristallin anfällt (2.62 g) und bei 192° schmilzt. Umkristallisation aus Alkohol steigert den Schmelzpunkt auf 197-198°.

3.629 mg Substanz ergeben 7.885 mg CO₂ und 1.447 mg H₂O
 3.989 mg Substanz ergeben 0.761 ccm N₂ bei 23° und 715 mm Hg.

C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ (203.2)	ber.:	C	59.11	H	4.46	N	20.69
	gef.:	C	59.29	H	4.46	N	20.79

1.00 g der Carbonsäure (Schmp. 197-198°) wird mit 20 ccm mit trockenem HCl-Gas gesättigtem Methanol 1 Std. am Rückfluss gekocht, das Methanol abgezogen und der Rückstand mit H₂O aufgenommen. Eine Probe, mit Bicarbonat behandelt, geht in der Wärme in Lösung und kommt durch Abkühlen wieder heraus. Es werden 950 mg eines Produktes gewonnen, das roh bei 132-135° schmilzt und durch Kristallisation mit Alkohol gereinigt werden kann; Schmp. 137-138°. Das Veresterungsprodukt wird einer Verseifung unterworfen (250 mg, mit CH₃OH KOH) und die Ausgangscarbonsäure (235 mg, Schmp. 197-198°) wieder erhalten.

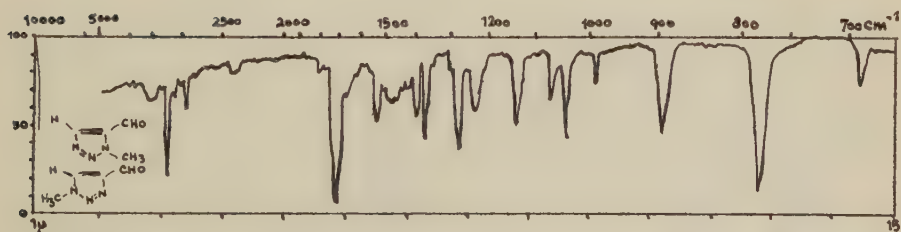
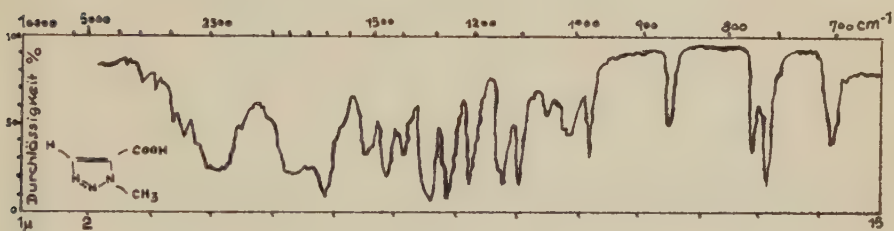
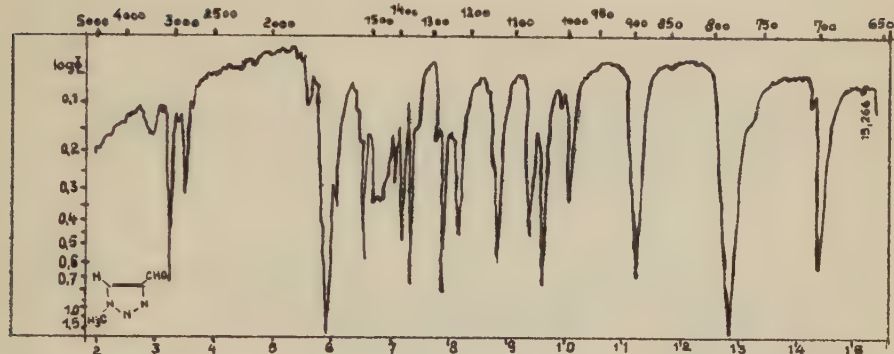
1-Methyl-4-phenyltriazolaldehyd-(5)

Die obengenannte ätherlösliche Aldehydfraction wird mehrmals mit Alkohol Wasser umkristallisiert und schmilzt dann bei 63°.

3.619 mg Substanz ergeben 8.514 mg CO₂ und 1.535 mg H₂O
 3.425 mg Substanz ergeben 0.728 ccm N₂ bei 26° und 713 mm Hg.

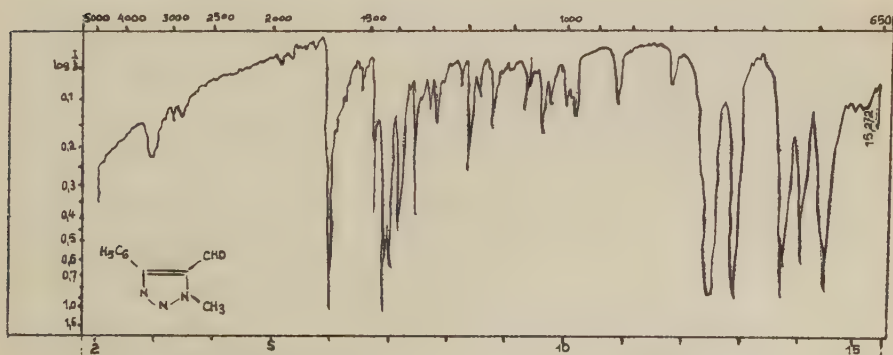
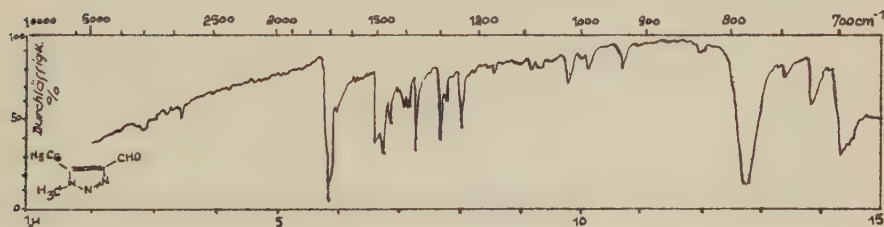
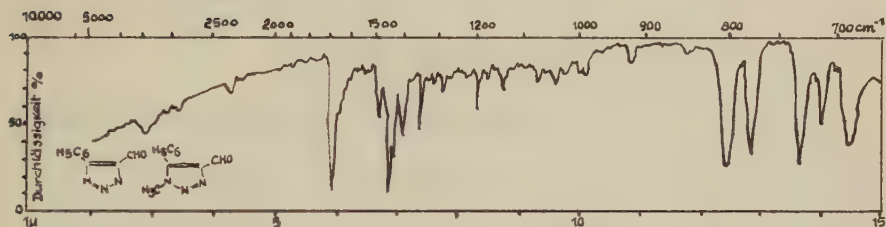
C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)	ber.:	C	64.16	H	4.85	N	22.45
	gef.:	C	64.20	H	4.75	N	22.76

Abb. 1 IR-Spektren von 1-Methyltriazolaldehyd- (4)
 1-Methyltriazolcarbonsäure- (5)
 Gemisch der isomeren Aldehyde



Für die Ausführung der IR-Spektren sei Herrn Dr. P. Hartmann, Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M. und Herrn Dr. I. Ugi, sowie FrL. Ziegler, Inst. f. Org. Chemie Univ. München, bestens gedankt.

Abb. 2 IR-Spektren von 1-Methyl-4-phenyltriazolaldehyd-(5)
 1-Methyl-5-phenyltriazolaldehyd-(4)
 Gemisch von beiden.



2.05 g des Aldehyds werden in 20 ccm Äthanol mit 1.7 g Silbernitrat und 800 mg NaOH bei Zimmertemperatur oxydiert. Nach kurzem Aufkochen wird filtriert, das Silber mit heissem Alkohol gewaschen und das Filtrat angesäuert. Nach einer anfänglichen Trübung kristallisiert die Carbonsäure aus, Schmp. 177-178°, 1.85 g. Mit Natriumcarbonat wird sofort Kohlensäure freigesetzt. 250 mg Carbonsäure werden mit 20 ccm Methanol/HCl 1 Std. am Rückfluss gekocht, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der ölige Rückstand mit etwas Wasser aufgenommen, worauf Kristallisation eintritt. Es fallen 245 mg blättchenförmige Kristalle an, die bei 177-178° schmelzen und mit Bicarbonat die gleiche Reaktion eingehen wie das Ausgangsmaterial. Eine Verseifung mit KOH/CH₃OH bringt keine Schmelzpunktänderung.

3) Kennzeichnung der Aldehyde

1-Methyltriazolaldehyd-(4)-thiosemicarbazon

Ein Gemisch aus 222 mg Methyltriazolaldehyd und 188 mg Thiosemicarbazid wird mit 5 ccm 40proz. Alkohol, 0.5 ccm Eisessig und 250 mg Natriumacetat (wasserfrei) 15 Min. bei 70-80° erhitzt. Das Gemisch löst sich während des Erhitzens und die gewünschte Verbindung kristallisiert beim Erkalten aus. Ausbeute quantitativ. Das Rohprodukt schmilzt bei 205-206° unter Gasentwicklung und kann durch viermaliges Umkristallisieren aus H₂O rein erhalten werden. Schmp. 219-220°. Schwach gelblich gefärbte nadelförmige Prismen.

6.277 mg Substanz verbrauchten 3.42 ccm n/50 Jodatlösung

C ₅ H ₈ N ₆ S (184.2)	ber.: S	17.42
	gef.: S	17.46

3-Methylpyrazolaldehyd-(5)-thiosemicarbazon

Ein Ansatz aus 330 mg Methylpyrazolaldehyd, 270 mg Thiosemicarbazid und 500 mg Natriumacetat (wasserfrei) wird in 20 ccm abs. Alkohol 40 Min. gekocht, bis sich, ausser einem Teil des Acetats, alles gelöst hat. Es wird in der Hitze filtriert, anschliessend im Vakuum der grösste Teil des Lösungsmittels abdestilliert, die ausgefallene mikrokristalline Masse abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 220.5°. Perlmutterglänzende Blättchen.

4.512 mg Substanz ergaben 5.748 mg BaSO₄ ⁺⁾

C ₆ H ₉ N ₅ S (183.2)	ber.: S	17.49
	gef.: S	17.49

⁺⁾ Für die sorgfältigen Analysen wird Herrn Prof. Dr. D. Jerchel, Univ. Mainz,

4) Histamin-Analoge

1-Methyl-1,2,3-triazolyl-methylenrhodanin-(4)

Die Ausgangsmaterialien (Rhodanin und Aldehyd) müssen ganz rein sein, da die Kondensation sonst zu unreinen und schlecht zu reinigenden Produkten führt. Unreines Rhodanin gibt manchmal nur 10-20% Ausbeute. Hier hat sich ein einfacher Test bewährt: In einem 50 ccm Kolben werden fein pulverisiertes Rhodanin (Schmp. 168-170°), Methyltriazolaldehyd (Schmp. 113°) und frisch geschmolzenes Natriumacetat in etwa gleichen Mengen (z.B. 500 mg je Substanz) vermischt und dazu etwa 3 ccm Eisessig gegeben. Die fast weisse Masse wird, kurze Zeit in siedendes Wasser gehalten, sofort gelb. Unreines Rhodanin, mit Aldehyd behandelt, ergibt keine Gelbfärbung.

In einem Rundkolben von 250 ccm Inhalt werden 33 g Methyltriazolaldehyd (Schmp. 113°) mit 36 g Rhodanin (fein pulverisiert) vermischt und mit 110 ccm Essigsäureanhydrid und 40 ccm Eisessig (oder auch nur Eisessig) auf dem Wasserbad unter Schütteln vorsichtig bis zur Lösung erwärmt. Nach Zugabe von 30 g frisch geschmolzenem und fein pulverisiertem Natriumacetat wird sofort unter Rühren gekühlt, bis eine gelbe Masse ausfällt und zu einem festen Kuchen erstarrt. Nach dem Erkalten scharf abgesaugt, wird sie zweimal mit Wasser durchgerieben, 58 g (Schmp. 316° (Zers.) amorph.) Aus der orangefarbenen Mutterlauge fallen noch weitere 2.3 g an, die sich bei 308° zersetzen. Ausbeute 60.3 g (94.5% d.Th.). Die Kristallisation aus Dioxan oder abs. Alkohol ergibt gelbe Blättchen (Schmp. 315°, Zers.). Die Verbindung ist in allen bekannten Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur schwer löslich, in Dioxan, Essigsäureanhydrid und Eisessig in der Hitze und in 2n NaOH in der Kälte löslich.

3.116 mg Substanz ergaben 4.278 mg CO₂ und 0.817 mg H₂O

3.172 mg Substanz ergaben 0.711 ccm N₂ bei 26° und 722 mm Hg

C ₇ H ₆ N ₄ OS ₂ (226.3)	ber.:	C	37.16	H	2.74	N	24.76
	gef.:	C	37.47	H	2.93	N	24.31

1-Methyl-1,2,3-triazolyl-thiobrenztraubensäure-(4)

58 g trockene Rhodaninverbindung werden in 250 ccm 15proz. NaOH etwa 20 Min. bei 80-85° hydrolysiert. Die klare Lösung wird abgekühlt und in dünnem Strahl in 540 ccm 2.5n HCl bei 0° gegossen (H₂S-Entwicklung). Unter Kühlung mit Eiswasser wird noch 2 Std. gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Ausbeute an trockener Thioketosäure 40.65 g (85.5% d.Th. Schmp. 157°, Zers. bei 167-170°).

1-Methyl-1,2,3-triazolyl-brenztraubensäureoxim-(4)

In 120 ccm abs. Alkohol und 3.2 g Natrium wird eine Lösung von 10 g Hydroxylaminhydrochlorid in 15 ccm H₂O zugegeben. Nach Abkühlung und Filtration gibt man zum Filtrat bei etwa 30° 10 g der trockenen Thioketo-verbindung unter Rühren (H₂S-Entwicklung). Während die ersten Portionen noch in Lösung gehen, fällt dann plötzlich eine schmutziggraue Masse aus. Nach beendeter Reaktion, etwa nach 4 Std., während der man weiterrührt, wird der Alkohol bei Zimmertemperatur abdestilliert. Die ausgefallene Masse ist bröckelig und cremefarbig bis schmutzigweiss. Es werden insgesamt 9.02 g (93% d.Th.) der reinen Oximsäure gewonnen, die bei 132° unter Gasentwicklung schmilzt. Einmal aus Wasser/Salzsäure umkristallisiert ergibt sie Kristalle (Schmp. 145-150°), die hinreichend rein sind für die nächste Stufe. Eine Probe wird aus abs. Alkohol umkristallisiert, (würfelförmige Kristalle, Schmp. 155° Zers.). Die Verbindung ist in Wasser, Salzsäure und allen gebräuchlichen Lösungsmitteln in der Kälte schwer löslich. Aus Wasser kommt sie zuweilen nicht mehr heraus, kann jedoch dann mit etwas Salzsäure ausgefällt werden.

3.344 mg Substanz ergaben 4.768 mg CO₂ und 1.327 mg H₂O
 2.646 mg Substanz ergaben 0.737 ccm N₂ bei 26° und 722 mm Hg

C ₆ H ₈ O ₃ N ₄ (184.2)	ber.:	C	39.13	H	4.38	N	30.43
	gef.:	C	38.91	H	4.44	N	30.21

β-(1-Methyl-triazolyl-4)-äthylamin

21 g Thioketosäure wird portionsweise zu einer filtrierten Lösung von 240 ccm Alkohol und 6.4 g Natrium und 20 g Hydroxylaminhydrochlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wird häufig geschwenkt und dann in warmem H₂O für einige Stunden belassen. Nach beendeter H₂S-Entwicklung wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, in Alkohol gelöst und im Exsiccator nahezu eindampfen gelassen. Nach Zugabe von konz. HCl (2 ccm) wird das Eindampfen wiederholt. Nach Zugabe von verdünnter HCl (5 ccm) und Verreiben, fällt das Oxim dick aus. Ausbeute 5.15 g Schmp. 143-144° aus Wasser. (Reines Oxim hat einen Schmelzpunkt von 155°). Das Oxim wird mit Essigsäureanhydrid bei 80° decarboxyliert. Es werden 2.35 g Nitril erhalten (75% d.Th.). 700 mg Nitril werden in Benzol/Äther unter Rückfluss mit 20 ccm ätherischer LiAlH₄-Lösung (1.32 mMol/ccm) portionsweise reduziert. Das Sieden wird durch die Eintropfgeschwindigkeit aufrechterhalten. Das Reaktionsgemisch wird bis zum nächsten Tag stehen gelassen, dann unter Eiskühlung mit 5 ccm Wasser zersetzt, filtriert und mit Alkohol gewaschen. Die Filtrate werden eingedampft und er-

geben einen Tropfen eines nach Amin riechenden Öles. Mit Oxalsäure lässt es sich in das bereits bekannte Oxalat überführen; Schmp. 155°. Es ergibt mit dem auf anderem Wege dargestellten Oxalat (Schmp. 156.5°) keine Depression.

1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4-acetonitril

800 mg der reinen Oximverbindung werden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid decarboxyliert. Nach Aufarbeiten kristallisieren 550 mg Rohnitril (theoretische Ausbeute) aus, die mit wenig Petroläther von dem anhaftenden Öl, befreit werden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol bleiben 300 mg (56% d.Th.) eines nadelförmigen bei 73° schmelzenden Produktes. Eine Probe wurde mehrmals umkristallisiert und ergab einen scharfen Schmelzpunkt von 73-73.5°. Die Substanz ist unlöslich in kaltem Petroläther, schwer löslich in kaltem Benzol, leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform und Wasser.

5.771 mg Substanz ergaben 10.413 mg CO₂ und 2.499 mg H₂O
2.260 mg Substanz ergaben 0.906 ccm N₂ bei 23° und 766 mm Hg

C ₅ H ₆ N ₄ (122.1)	ber.:	C	49.17	H	4.95	N	45.88
	gef.:	C	49.24	H	4.84	N	46.62 unkor.

(Erfahrungsgemäss war der N-Wert des betr. Analytischen Laboratoriums (Univ. Mainz) um 0.7% zu hoch, auch ergibt die Summe C + H + N 100.70).

N-Acetyl-1-methyl-1,2,3-triazolyl-4-äthylamin

4.207 g umkrist. Nitril in 50 ccm Acetanhydrid werden mit 0.9929 g Pt-Oxyd bei 16° und 720 mm und einem Verbrauch von 1998 ccm Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird, nachdem nichts mehr aufgenommen wird, mit Hilfe von Aktivkohle abfiltriert und das Acetanhydrid im Vakuum bis zur Trockne abgedampft. Es hinterbleiben etwa 4.5 g rohe Acetylverbindung, (Schmp. 95-100°) Eine Probe wird aus Aceton und Essigester mehrmals umkristallisiert (Schmp. 102-103°). Die Kristalle sind nadelförmig und sternartig angeordnet. Sie lösen sich in Wasser und Alkohol und in Aceton und Essigester in der Hitze leicht, in Äther nicht.

5.776 mg Substanz ergaben 10.574 mg CO₂ und 3.732 mg H₂O
3.114 mg Substanz ergaben 0.924 ccm N₂ bei 22.7° und 756 mm Hg

C ₇ H ₁₂ ON ₄ (168.2)	ber.:	C	49.98	H	7.19	N	33.31
	gef.:	C	49.95	H	7.23	N	34.09

(Der N-Wert ist erfahrungsgemäss um 0.7 zu hoch).

β -(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-äthylamindihydrochlorid

4.5 g N-Acetylverbindung werden mit 82 ccm mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol 14 Std. am Rückfluss gekocht, bis sich alles gelöst hat. Die erkaltete Lösung wird filtriert, wobei teilweise das Dihydrochlorid schon kristallin ausfällt, 2.32 g. Der Rest ergibt nochmals verseift, 1.42 g (Schmp. 201° unter Gasentwicklung). Eine Probe wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert, bzw. aus abs. Alkohol bis die Substanz bei 197-197.5° schmilzt. Sie ist sehr hygroskopisch, unlöslich in Äther und in der Kälte in allen bekannten Lösungsmitteln, soweit sie wasserfrei sind.

5.440 mg Substanz ergaben 6.098 mg CO₂ und 2.820 mg H₂O
 2.897 mg Substanz ergaben 0.761 ccm N₂ bei 26.5° und 752 mm Hg
 13.060 mg Substanz verbrauchten 6.45 ccm n 50 AgNO₃-Lösung

C ₉ H ₁₂ N ₄ Cl ₂ (199.1)	ber.:	C	30.16	H	6.08	N	28.14	Cl	35.62
	gef.:	C	30.59	H	5.80	N	28.59	Cl	35.02

(Hier ergab die Analyse 101.04, so dass der Wert 1.04 vom N-Wert abgezogen wurde.)

β -(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-äthylammonium-oxalat

Mit einer bekannten Lösung von Natriumäthylat wird eine Dihydrochloridlösung (in abs. Alkohol) auf pH 7.5 eingestellt und mit einer Lösung von Alkohol/Oxalsäure bei pH 6.5 das Oxalat des Amins gefällt, das aus wenig abs. Alkohol umkristallisiert bei etwa 167-168° schmilzt. Durch wiederholtes Umkristallisieren steigt der Schmelzpunkt bis 173°.

Dieses Produkt lieferte nur schlechtstimmende Analysenwerte, so dass der Verdacht aufkam, es könnte sich beim Umkristallisieren eine hydrolytische Zerlegung auswirken. Tatsächlich sank der Schmelzpunkt beim Umkristallisieren aus oxalsäurehaltigem Alkohol (63 mg/ccm) bis auf den konstanten Wert 156.5°. Diese Substanz lieferte nun stimmende Analysenwerte.

3.201 mg Substanz ergaben 4.535 mg CO₂ und 1.494 mg H₂O
 3.675 mg Substanz ergaben 0.839 ccm N₂ bei 23° und 718 mm Hg

C ₅ H ₁₀ N ₄ •H ₂ C ₂ O ₄ (216.2)	ber.:	C	38.88	H	5.59	N	25.92
	gef.:	C	38.66	H	5.22	N	25.13

5) Gramin-Analoga

1-Methyl-4-(N-dimethylamino)-methyl-1,2,3-triazol-hydrochlorid

6 ccm Dimethylformamid und 1,5 ccm 85proz. Ameisensäure werden im Ölbad schnell auf 180° erhitzt und bei dieser Temperatur 3 g 1-Methyltriazolaldehyd-(4) in 10 ccm Dimethylformamid und 5 ccm Ameisensäure so eingetropft, dass bei stetiger CO₂-Entwicklung die Temperatur höchstens 200° erreicht. Die CO₂-Entwicklung tritt schon nach kurzer Zeit auf. Bei etwa 105-110° wird überschüssiges Dimethylformamid und Ameisensäure abdestilliert. Nach einer Eintropfzeit von etwa ½ Stunde nimmt die CO₂-Entwicklung ab und die Temperatur geht zurück. Es wird bei einer Heizbadtemperatur von etwa 80° alles überschüssige Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das entstandene Amin ist flüssig und wird auch bei -10° nur zähflüssig.

Mit 10 ccm Alkohol/HCl erstarrt die Flüssigkeit zu einem Kristallbrei, der abgesaugt und mit Äther gewaschen, sehr hygroskopisch ist. Es entstehen 4,3 g des Hydrochlorids, Schmp. 131-132°.

Eine Analyse des Amin-hydrochlorides war wegen seiner starken Hygroskopizität unmöglich. Es wurde daher ein neuer Ansatz begonnen, um das Oxalat desamins zu isolieren. Das gewonnene Hydrochlorid wird für eine pharmakologische Prüfung verwendet, über deren Ergebnis an anderer Stelle berichtet werden wird.

1-Methyl-4-(N-dimethylamino)-methyl-1,2,3-triazol-oxalat

1. Wallach-Leuckart-Reaktion

In einem weiteren Ansatz wurden gleicherweise 3 g Methyltriazolaldehyd umgesetzt. Die Reaktion wurde in 75 Minuten bei einer Eintropftemperatur zwischen 180-190° beendet, das Destillat kondensierte sich bei 106°. Anschließend wird bei 55-60° im Vakuum abdestilliert.

Das zurückbleibende Amin wird mit Äther, Dioxan und Essigester aufzunehmen versucht, da noch deutlich Geruch nach Ameisensäure wahrnehmbar war. Dies misslang. Es löste sich jedoch alles in abs. Alkohol. Es werden 2 g Oxalsäure krist. zugegeben, dicker Kristallbrei, der abgesaugt und im Exsiccator getrocknet wird (3,9 g). Aus der Mutterlauge werden nach Konzentrieren im Vakuum noch weitere 1,7 g gewonnen. Der Schmelzpunkt der Hauptfraktion konnte durch dreimaliges Umkristallisieren aus abs. Alkohol nur von 152,5-153° auf 153-154° gesteigert werden. Diese leicht wasserlöslichen Kristalle werden zur Analyse gegeben.

4.546 mg Substanz ergeben 6.952 mg CO₂ und 2.439 mg H₂O.
 3.171 mg Substanz ergeben 0.706 ccm N₂ bei 25° und 722 mm Hg

C₆H₁₂N₄ · C₂H₂O₄ (230.2) ber.: C 41.73 H 6.13 N 24.34
 gef.: C 41.72 H 6.00 N 24.23

2. Wallach-Reaktion

0.5 g Methyltriazolaldehyd werden in 3 ccm Ameisensäure (84proz.) gelöst und zu einer neutralreagierenden, unter Kühlung hergestellten Lösung aus 5 ccm Dimethylamin (50proz.) und 7 ccm Ameisensäure (84proz.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird sofort auf Ölbadtemperatur von 180° aufgeheizt. Es setzt alsbald starke CO₂-Entwicklung ein. Nach etwa 25 Minuten wird abgekühlt und mit festem NaOH fast neutralisiert, abfiltriert und im Vakuum bei 40° fast eingedampft. Anschliessend werden 640 mg Oxalsäure krist. zugegeben, erwärmt, wobei Lösung eintritt, und bis zum folgenden Tag stehen gelassen, perlmutterglänzende Nadeln (Schmp. 148°). Einmal aus Alkohol umkristallisiert schmelzen sie bei 150-152°. Sie geben mit dem auf dem Wege der Wallach-Leuckart-Reaktion hergestellten bei 154° schmelzenden Produkt keine Depression. Ausbeute 0.98 g (95% d.Th.).

4-(N-Dimethylammonium)-methyl-1,2,3-triazol-oxalat

Wallach-Leuckart-Reaktion

900 mg Triazolaldehyd-(4) (in 20 ccm abs. Alkohol gelöst), 8 ccm Dimethylformamid und 2 ccm Ameisensäure (84proz.) werden 20 Min. auf 150° erhitzt; dann wird abgekühlt und mit Na-Äthylat neutralisiert, filtriert, der Alkohol und Dimethylformamid im Vakuum abdestilliert, nochmals filtriert und dann mit 1.0 g fein pulverisierter Oxalsäure versetzt. Das Oxalat fällt sofort aus und die Kristallisation ist bis zum nächsten Tag vollkommen. Es werden 680 mg des reinen Oxalats durch Umkristallisieren aus abs. Alkohol gewonnen; Schmp. 161-163°.

3.837 mg Substanz ergeben 5.393 mg CO₂ und 1.889 mg H₂O
 3.308 mg Substanz ergeben 0.786 ccm N₂ bei 24° und 720 mm Hg.

C₅H₁₀N₄ · C₂H₂O₄ (216.2) ber.: C 38.88 H 5.59 N 25.91
 gef.: C 38.36 H 5.51 N 25.87

1-Methyltriazolaldehyd-(4) und Dimethylformamid

0.5 g des Aldehyds werden mit 2.5 ccm Dimethylformamid 20 Min. bei einer Ölbadtemperatur von 180-200° erhitzt. Anschliessend wird abgekühlt auf -10° und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Schmp. 107-109°. Eine Probe wird aus Wasser umkristallisiert und hat dann einen Schmelzpunkt von 113°, wie der reine Aldehyd. Keine Schmelzpunkts-Depression mit dem Ausgangsaldehyd. Durch wiederholtes Abkühlen konnten insgesamt 465 mg des eingesetzten Aldehyds wiedergewonnen werden.

3-Methyl-5-(N-dimethylamino)-methyl-pyrazol-oxalat

In der gleichen Apparatur wie vorher werden 3 g 3-Methylpyrazolaldehyd-(5), 15 ccm Dimethylformamid und 6 ccm 85proz. Ameisensäure zu 5 ccm Dimethylformamid und 1.5 ccm Ameisensäure bei 190-200° Ölbadtemperatur gegeben. Der Aldehyd geht sofort in Lösung und gleichzeitig setzt die CO₂-Entwicklung ein und bleibt nur bei dieser Temperatur in Gang. Nach beendeter Reaktion, etwa nach 1 Stunde, wurde bei 80° Wasserbadtemperatur im Vakuum aufkonzentriert und anschliessend 2 g Oxalsäure zugegeben. Die anwesende Ameisensäure, wird mit Na-Äthylat bei pH 6.5 abfiltriert. Das Filtrat ist etwas braun gefärbt. Bis zum nächsten Tag sind 1.275 g vom Schmelzpunkt 112-114.5 als bräunliche Nadeln ausgefallen, die sich beim Waschen mit etwas Methanol aufhellen. Mit Methanol und Äther lassen sich aus der Mutterlauge noch 1.9 g hellere Nadeln herausholen, Schmp. 117-117.5°. Zweimaliges Umkristallisieren liefert analysenreine bei 118.5-119° schmelzende Nadeln.

3.824 mg Substanz ergeben 6.606 mg CO₂ und 2.370 mg H₂O

3.133 mg Substanz ergeben 0.517 ccm N₂ bei 22° und 719 mm Hg.

C ₇ H ₁₃ N ₃ · C ₂ H ₂ O ₄ (229.2)	ber.:	C	47.15	H	6.60	N	18.33
	gef.:	C	47.14	H	6.93	N	18.06

6) Triarylmethanfarbstoff-Analoga

1) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-pyrazolyl-(5)-carbinol

11 g Pyrazolaldehyd-(5) werden mit 30 ccm Dimethylanilin, 4 ccm konz. Schwefelsäure und 6 ccm Wasser zwei Stunden lang bei 150° Ölbadtemperatur erhitzt, dann mit 40proz. NaOH auf pH 7 eingestellt und wasserdampfdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser verdünnt und alkalisch gemacht. Die Leukobase wird abfiltriert (26.5 g). Eine Reinigung nach den bekannten Methoden gelingt nicht.

Daraufhin werden 10 g der Leukobase in schwefelsaurer Lösung mit Bleidioxyd oxydiert, das Pb^{++} mit Na_2SO_4 ausgefällt, filtriert und durch Zugabe von Lauge die Carbinolbase ausgefällt. Während die saure Farbstofflösung grün erscheint, wird die Farbe durch langsames Zugeben von Alkali allmählich bläulich und schliesslich rotviolett, um bei weiterer Alkalizugabe in die farblose Carbinolbase überzugehen, die als grüngraue Masse ausfällt.

Die Kristallisation der Carbinolbase ist nicht gelungen, durch wiederholtes Umfällen aus Säure/Lauge wird ein hellgrünliches Produkt erhalten.

II) Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-pyrazolyl-(4)-carbinol

Es werden etwa 1.7 g Pyrazol in 10 ccm Chlorbenzol gelöst und mit 7.65 g $POCl_3$ und 6.75 g N-Formylmethylanilin unter Eiskühlung vermischt und 5 Std. auf 80-100° (in der letzten Stunde auf 100°) erhitzt, dann auf wenig Eis gegossen und anschliessend, nach Neutralisation, mit Wasserdampf destilliert. Auf diese Weise wird eine grünlichblaue Substanz erhalten, die nicht weiter gereinigt werden konnte. Durch mehrfaches Umfällen mit Schwefelsäure/Natronlauge wurde eine geringe Menge an Carbinol erhalten, mit dem Messungen durchgeführt werden können.

III) Bis-(4', 4''-dimethylaminophenyl)-3-methylpyrazolyl-(5)-methan

4 g 3-Methylpyrazolaldehyd-(5), 12 g Dimethylanilin, 4 g konz. Schwefelsäure und 3.6 ccm H_2O werden 5 Stunden bei 150° Ölbadtemperatur erhitzt, dann abkühlen gelassen und der erstarrte Kristallkuchen wie üblich aufgearbeitet. Es fallen 6.8 g der Leukoverbindung an, welche aus Alkohol in zu Drusen oder Sternchen angeordneten Stäbchen kristallisiert erhalten werden. Schmp. 187°.

3.599 mg Substanz ergeben 9.887 mg CO_2 und 2.483 mg H_2O

3.984 mg Substanz ergeben 0.633 ccm N_2 bei 24° und 697 mm Hg.

$C_{21}H_{26}N_4$ (334.4)	ber.:	C	75.41	H	7.84	N	16.76
	gef.:	C	74.97	H	7.72	N	16.77

Bis-(4', 4''-dimethylaminophenyl)-3-methylpyrazolyl-(5)-carbinol

Eine schwefelsaure oder alkoholische Lösung der Leukobase färbt sich an der Luft tiefgrün, besonders beim Erwärmen, im Gegensatz zu einer Lösung von Leukomalachitgrün. Eine mit PbO_2 oxydierte Lösung von 1.34 g der Leukoverbindung in verd. Schwefelsäure ergibt nach Aufarbeitung 1.2 g bläulichweisse Carbinolbase. Es gelingt nicht die Base umzukristallisieren, ohne dass sie an der Luft

grün wird, so dass einwandfreie Analysenwerte nicht erhältlich waren. Ein ziemlich farbloses Produkt wird erhalten, wenn dem Alkohol etwas NaOH zugesetzt wird.

Eine Probe wird sauer gelöst und erscheint sofort grün; durch vorsichtiges Titrieren mit NaOH schlägt die Farbe bei pH 6.5 mehr ins Blaugrüne um, wird bei pH 7.0 blau, um bei pH 7.5-8.0 ins Violette überzugehen. Bei pH 9.0 wird das Violette mehr rötlich, bald darauf tritt Entfärbung ein.

Ein aus der Carbinolbase hergestelltes Farbstoffjodid konnte ebenfalls nicht rein genug erhalten werden, um es zur Analyse zu geben.

IV. Bis-(4', 4''-methylaminophenyl)-1-methylpyrazolyl-(4)-carbinol

Bei der unter dem 1-Methylpyrazolaldehyd-(4) (S. 42) beschriebenen Reaktion wird ein Farbstoff isoliert. Dieser lässt sich nicht reinigen, auch nicht durch Adsorption an Aluminiumoxyd. Es gelingt jedoch ein hellgrünes Zinkchloriddoppelsalz herzustellen. Der blaue Farbstoff ist in Methanol mit rötlicher Farbe löslich, in wässrigem mit blauer Farbe und in Äther unlöslich. In Wasser entsteht eine lila-violette Fluoreszenz.

Durch vorsichtige Zugabe von NaOH zu einer wässrigen Farbstofflösung lässt sich eine Carbinolbase erhalten, welche sich jedoch nur durch öfteres Umfällen aus Säure/Lauge reinigen lässt.

In konz. Schwefelsäure zeigt der Farbstoff eine grünlich-gelbe, in Alkohol/Wasser bei pH 0.2 eine blau-grüne, bei pH 7.0 eine rötlich-violette und bei pH 12.0 eine unbeständige rot-orange Färbung.

V) Bis-(4', 4''-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-methan

5 g Triazolaldehyd-(4) und 15 g Dimethylanilin (frisch dest.) werden zusammen mit 5 g Schwefelsäure und 4.5 ccm Wasser 5 Std. lang bei einer Ölbadtemperatur von 150° erhitzt, dann abkühlen gelassen, wobei die Masse erstarrt. Aufarbeitung wie üblich. Es fallen 18.3 g rohe Leukobase an, Schmp. 170-180°, die aus Alkohol, sowie mehrere Male aus Butanol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 189-191° zeigt. Ausbeute an reiner Leukobase 16.2 g (98% d.Th.).

4.049 mg Substanz ergeben 10.526 mg CO₂ und 2.564 mg H₂O

3.870 mg Substanz ergeben 0.789 ccm N₂ bei 23° und 708 mm Hg.

C ₁₉ H ₂₃ N ₅ (321.4)	ber.:	C	70.99	H	7.21	N	21.79
	gef.:	C	70.94	H	7.09	N	21.90

Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-triazolyl-(4)-carbinol

Die Oxydation der Leukobase in schwefelsaurer Lösung mit Wasserstoffperoxyd, Ammoniumpersulfat, Kaliumferricyanid, Salpetersäure, Calciumhypochlorit gelingt nicht. Neben Bleidioxyd oxydiert noch Kaliumpermanganat und Kaliumdichromat. Die Oxydation mit Bleidioxyd verläuft hier sehr langsam und oft wird ein grosser Prozentsatz Leukobase wieder ausgefällt, und zwar bei vorsichtigem Zusetzen der Natronlauge vor der Carbinolbase.

Die alkoholische Lösung einer Probe der Leukobase (1.5 g) wird mit etwa 1 Tropfen 10proz. Schwefelsäure angesäuert und mit der berechneten Menge Bleidioxyd versetzt und 1 Stunde gerührt. Das Blei-Ion wird mit festem NaHSO_4 ausgefällt und das Filtrat salzsauer gemacht. Unter Zusatz von etwas NaCl kann ein Farbstoffchlorid ausgesalzen werden, dessen weitere Reinigung jedoch erfolglos blieb.

Wird die Farbstofflösung vorsichtig alkalisch gemacht, fällt eine schmutzigrüne Verbindung aus, die nur durch mehrmaliges Umfällen gereinigt werden kann. Es gelingt aus einer Probe Carbinolbase ein perchlorsaures Salz zu erhalten, das aber nicht weiter zu reinigen ist.

Eine alkoholische oder angesäuerte Lösung der Leukobase färbt sich beim Schütteln an der Luft, oder beim Erwärmen auf dem Wasserbad grün.

Anodische Oxydation

In einem Glasgefäss, in dem ein Rührer mit einem Platinflügel und hinter einem Diaphragma (Porengrösse 2-4) ein Platinnetz als Kathode geschaltet war, werden 2 g reine Leukobase in der stöchiometrischen Menge Schwefelsäure gelöst (0.01n). Etwa 20 Minuten wird unter Stromdurchgang (aus einem Spezialgleichrichtergerät 6-10 Volt und 20-90 mA) ^{+) gerührt, währenddem sich die grüne Farbe zusehends vertieft. Wenn die Stromstärke ihr Maximum erreicht hat (88 mA) wird unterbrochen und die Lösung eingedampft. Das hinterbleibende Farbstoffsulfat ist recht rein. Aber Kristallisationsversuche, auch durch Überführung ins Jodid, scheitern. Das Farbstoffsulfat wird für spektroskopische Messungen verwendet.}

^{+) Den Herren Dr. A. Reis, Dr. J. Scheufele und F. Stangl, die die Apparatur zur Verfügung stellten, wird bestens gedankt.}

VI) Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-1-methyltriazolyl-(4)-methan

Unter häufigem Umschütteln werden 2 g 1-Methyltriazolaldehyd-(4) und 6 g Dimethylanilin (frisch dest.) zusammen mit 2 g konz. Schwefelsäure und 1.8 ccm Wasser 5 Std. am Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 150°). Gleich zu Beginn färbt sich das Gemisch grün. Es erstarrt teilweise beim Abkühlen. Der durch die übliche Aufarbeitung erhaltene Niederschlag wird aus 200 ccm Alkohol kristallisiert, der erhaltene Kristallbrei getrocknet. 5 g (83% d.Th.), Schmp. 192.5-193°. Durch Kristallisation aus Benzol steigt der Schmelzpunkt auf 195°. Bei einem zweiten Ansatz konnte die Ausbeute bis auf 95% gesteigert werden, weil die Wasserdampfdestillation bis zur vollständigen Entfernung überschüssigen Dimethylanilins durchgeführt wurde.

3.296 mg Substanz ergeben 8.634 mg CO₂ und 2.170 mg H₂O
 3.843 mg Substanz ergeben 0.732 ccm N₂ bei 26° und 713 mm Hg.

C ₂₀ H ₂₅ N ₅ (335.4)	ber.:	C	71.61	H	7.51	N	20.88
	gef.:	C	71.48	H	7.37	N	20.40

Bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-1-methyltriazolyl-(4)-carbinol

Ein weiterer Ansatz (5.55 g Aldehyd, 18 g Dimethylanilin, 20 ccm 20proz. Schwefelsäure) ergibt nach Aufarbeitung 15.3 g reine Leukobase (Schmp. 192 bis 193°, 92% d.Th.). Die Mutterlauge wird mit verd. Schwefelsäure angesäuert und unter Rühren 2 Std. mit 5 g Bleidioxid portionsweise versetzt, filtriert und mit NaHSO₄ das Blei-Ion ausgefällt. Nach Filtration wird alkalisch gemacht und 0.8 g einer hellgrünlichweissen Carbinolbase erhalten, die sich in Alkohol farblos löst.

3 mMol (1 g) der Leukobase werden in salzsaurer Lösung mit 1 g PbO₂ in der üblichen Weise oxydiert. Die saure Lösung wird mit Soda neutralisiert, das Blei-Ion ausgefällt, das pH auf 8 eingestellt, der Niederschlag abfiltriert, mit 1 g Oxalsäure in 4 ccm Wasser heiss gelöst und zur Kristallisation langsam abkühlen gelassen. Selbst nach Tagen aber zeigt der Farbstoff keine Neigung zur Kristallisation, so dass die Lösung eingedampft und der Rückstand mit heissem Alkohol gewaschen wird. Er wird getrocknet und zur Analyse gegeben.

4.165 mg Substanz ergeben 8.571 mg CO₂ und 2.171 mg H₂O
 3.651 mg Substanz ergeben 0.450 ccm N₂ bei 25° und 715 mm Hg.

C ₂₀ H ₂₄ N ₅ · 2(COOH) ₂ (514.2)	ber.:	C	56.02	H	5.49	N	13.61
	gef.:	C	56.15	H	5.83	N	13.28

Auch ein auf gleiche Weise hergestelltes Farbstoffsulfat kristallisierte nicht und lieferte schlechte Analysenwerte.

Die anodische Oxydation liefert ein ziemlich reines Farbstoffsulfat, wobei auch hier wieder nur durch Eindampfen der Farbstoff erhalten wird. Kristallisationsversuche sind ergebnislos. Auch die Überführung in Jodid und Perchlorat bringt keine Reinigung.

VII) 1-Phenyl-4,5-bis-[bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-methyl]-1,2,3-triazol

3.5 g 1-Phenyltriazoldialdehyd-(4,5) werden mit 7.5 g Dimethylanilin, 3.5 g H_2SO_4 und 2 ccm H_2O vermischt und ergeben schon in der Kälte eine Rosafärbung, die nach dreistündigem Erhitzen auf 150° in Grün übergeht. Das Reaktionsprodukt wird wie üblich aufgearbeitet. Die ausgefällte Leukobase konnte nur durch Lösen in Xylol und Ausfällen mit Alkohol gereinigt werden, Schmp. $223.5-224.5^\circ$.

3.703 mg Substanz ergeben 10.587 mg CO_2 und 2.406 mg H_2O
3.913 mg Substanz ergeben 0.543 ccm N_2 bei 22° und 708 mm Hg.

$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_7$ (649.8)	ber.:	C	77.62	H	7.29	N	15.09
	gef.:	C	78.02	H	7.27	N	14.96

1-Phenyl-4,5-bis[bis-(4',4''-dimethylaminophenyl)-oxymethyl]-1,2,3-triazol

15.3 g der Leukobase werden mit 28 g PbO_2 , 20 ccm konz. H_2SO_4 und 20 ccm H_2O gerührt, wobei gekühlt werden muss. Nach längerem Stehenlassen wird filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Es werden 33.7 g Farbstoff erhalten.

Wird bei der Oxydation ein Überschuss an Bleidioxid verwendet, so tritt ein Geruch nach Ameisensäure auf (pH-Papier in Dampfphase zeigt Umschlag). Das Filtrat ist dann tief rotgelb und wird vorsichtig neutralisiert und alkalisch gemacht. Es fällt eine braune Masse aus, die abfiltriert wird. Sie gibt kein Perchlorat, und auch kein Jodid. Das Filtrat riecht nach Amin.

Der aus der normalen Oxydation erhaltene Farbstoff ist grün. Sowohl das Perchlorat, als auch das Jodid kann nicht kristallisiert erhalten werden. Eine Probe wird in Alkohol gelöst und auf eine Al_2O_3 -Säule gegeben. Der grünen Hauptfraktion eilt lediglich ein schwach blauer Ring voraus, dessen Identifizierung wegen der zu geringen Konzentration unmöglich war. Der Farbstoff

erweist sich damit als chromatographisch nahezu einheitlich. Eine Probe des Farbstoffs wird gelöst und langsam alkalisch gemacht. Das ausfallende Produkt wird filtriert und aus Alkohol kristallisiert, wobei es zwar gelingt, durch Zuzügen einer geringen Menge Alkali zum Alkohol ein nahezu farbloses Produkt zu erhalten, das sich aber beim Trocknen, insbesondere in der Trockenpistole grünblau färbt und eine ungenaue Analyse ergibt. Schmp. 178-179°.

4.415 mg Substanz ergeben 11.508 mg CO₂ und 2.991 mg H₂O

C ₄₂ H ₄₇ N ₇ O ₂ (681.9) ber.:	C	73.98	H	6.95
gef.:	C	71.13	H	7.58

Ausführung der Spektren

Die Messungen wurden an einem Beckman DU ⁺⁾ und einem Zeiss Spektrophotometer ⁺⁺⁾ durchgeführt.

Als Lösungsmittel, z.B. konz. Schwefelsäure, Eisessig, Wasser, Alkohol, werden analysenreine Reagenzien verwendet; wird ein bestimmtes pH angegeben, so wurde es durch eine Puffer-Lösung erreicht und mit einem Beckman-pH-Meter nachgemessen oder mit einem pH-Meter der Fa. Püsl München eingestellt. In manchen Fällen wird durch Titration ein bestimmtes pH eingestellt. Die Konzentrationen werden im Zeissgerät durch Wahl der Schichtdicken verändert, beim Beckman DU durch Verdünnung hergestellt.

⁺⁾ dankenswerterweise von der Fa. Bordo Products Company Chicago Ill. zur Verfügung gestellt.

⁺⁺⁾ Die Messungen wurden an einem Zeissgerät des Inst. f. Organische Chemie der Universität München zusammen mit Herrn G. Lang durchgeführt, wofür Herrn Lang gedankt wird.

Übersicht über die Extinktionen und Maxima (Å)

<u>in konz. Schwefelsäure</u>							
	I	II	III	IV	V	VI	VII
$\lambda_{\max}$	4100	4150	4150	3980	4075	4100	3975
$\varepsilon_{\max}$	2348	1377	6323	3370	11440	926	2056
$c \cdot 10^{-4}$ Mol/l	4.72	6.04	1.42	2.57	4.11	7.67	1.48
<u>in Eisessig</u>							
$\lambda_{\max}$	6325	6300	6330	5750	6300	6300	6600
$\varepsilon_{\max}$	13645	8700	18155	2045	31800	6280	2867
$c \cdot 10^{-4}$ Mol/l	5.73	3.54	1.80	6.44	2.53	1.50	2.03
<u>bei pH max. Extinktion in Alkohol/Wasser (70:30)</u>							
pH	3.1	1.8	4.01	4.01	4.5	2.2	2.28
$\lambda_{\max}$	6280	6325	6300	5750	6275	6325	6500
$\varepsilon_{\max}$	12620	6904	30350	11740	39590	4800	5513
$c \cdot 10^{-4}$ Mol/l	4.02	3.48	3.20	8.31	4.10	4.38	0.94
<u>Carbinolbase (in Alkohol/Wasser 70:30)</u>							
$\lambda_{\max}$	2400	2100	2600	2500	2600	2600	2600
$\varepsilon_{\max}$	12200	56820	49500	986	14780	24550	25200
$c \cdot 10^{-4}$ Mol/l	8.69	2.27	3.58	3.46	3.02	2.84	3.52
	I	II	III	IV	V	VI	VII

Bestimmung der Entfärbungszeit der Ammoniumbasen der Farbstoffsalze

Die Stabilität einiger Ammoniumbasen wird im Vergleich zu MG und KV gemessen. Die Bedingungen werden gleich gehalten:

Konzentration $c = 0.0005318 \text{ Mol/l.}$

pH = 12.3-12.5

Temperatur 27°

Gemessen wird die Entfärbungszeit mit einem Dr.Lange-Photocolorimeter zwischen dem Anfangsausschlag und 95% Durchlässigkeit.

MG	58.5 Sekunden
VII	unmessbar rasch
VI	unmessbar rasch
II	12 Minuten
IV	15 Minuten
III	21 Minuten
I	30 Minuten
V	32 Minuten
KV	36 Minuten

VII. Dissoziationskonstanten von Pyrazolen und Triazolen

Die Substanzen werden jeweils in Wasser gelöst und mit 15 ccm 0.1n Salzsäure versetzt, das pH gemessen und mit 0.1n NaOH titriert. Das pH wird jeweils nach Zugabe von 1 ccm Lauge notiert. Insgesamt werden immer 25 ccm Lauge zugegeben.

Das pH wird mit einem pH-Meter der Fa. Püsl und einer Zweistabelektrode gemessen, die eine Bestimmung sowohl des sauren als auch alkalischen Bereichs mit genügender Genauigkeit zulässt.

In den meisten Fällen wird das pH des Wassers mit dem der Lösung verglichen, wenn noch 5 ccm Säureüberschuss vorhanden sind.

Nach der Gleichung

$$K_A = \frac{[\text{Py}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{PyH}^+]}$$

wird die Dissoziationskonstante berechnet. Dabei ist $[H^+]$ die gemessene Wasserstoffionenkonzentration, berechnet aus dem pH, $[PyH^+]$ die Differenz der $[H^+]$ des Wassers und der gemessenen $[H^+]$ der Lösung. $[Py]$ ist dann die Konzentration des Pyrazols, vermindert um $[PyH^+]$.

Für die Zwecke unserer Arbeit haben wir eine Reihe von Dissoziationskonstanten teils selbst bestimmt, teils aus der Literatur zusammengestellt. Sie seien zur Erleichterung bei weiteren Arbeiten in der folgenden Tabelle festgehalten:

Verbindung	pK_a	K_a	Ref.
Pyrazol	11.52	$3.0 \cdot 10^{-12}$	6, 13
	11.64	$2.27 \cdot 10^{-12}$	
1-Methylpyrazol	11.96	$1.1 \cdot 10^{-12}$	6
	12.24	$5.7 \cdot 10^{-13}$	
3-Methylpyrazol	10.81	$1.54 \cdot 10^{-11}$	
4-Methylpyrazol	10.04	$9.2 \cdot 10^{-11}$	
1,3-Dimethylpyrazol	10.89	$1.3 \cdot 10^{-11}$	
3,5-Dimethylpyrazol	10.47	$3.4 \cdot 10^{-11}$	
3,4-Dimethylpyrazol	10.25	$5.5 \cdot 10^{-11}$	
1,3,5-Trimethylpyrazol	10.5	$3.18 \cdot 10^{-11}$	
3,4,5-Trimethylpyrazol	9.6	$2.54 \cdot 10^{-10}$	
1,3,4,5-Tetramethylpyrazol	10.19	$6.4 \cdot 10^{-11}$	
1,2,3-Triazol	11.7	$2.0 \cdot 10^{-12}$	13
1-Methyltriazol	13.07	$8.43 \cdot 10^{-14}$	
4-Methyltriazol	12.38	$4.13 \cdot 10^{-13}$	13
3,4-Dimethyltriazol	10.21	$6.2 \cdot 10^{-11}$	

Unsere Bestimmungen wurden auf Grund der im Houben-Weyl, Band III 2 S. 167, angegebenen Methode ^{+) durchgeföhrt.}

^{+) unter Verwendung eines pH-Meters von L. Pusl und einer Kalomelelektrode 180 und einer Standardglaselektrode 1260. Herrn Prof. R. Klement und der Firma L. Pusl sei für die zur Verfügung gestellten Apparaturen herzlich gedankt.}

Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Farbstoffcarbinole

Mit der bei den Pyrazolen und Triazolen verwendeten Apparatur werden auch die Carbinole gemessen. Die Konzentration beträgt etwa 0.001 Mol/l. Lösungsmittel ist ein Gemisch aus 75 Vol. % Alkohol und 25 Vol. % Wasser, in dem die entstehende Carbinolbase in Lösung bleibt. Bei jeder Messung wird zuerst mit 15 ccm 0.1n Salzsäure angesäuert, das pH bestimmt und dann mit 25 ccm 0.1n NaOH zurücktitriert.

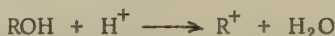
Die Farbumschlagpunkte konnten nicht in allen Fällen einwandfrei beobachtet werden, wohl aus Löslichkeitsgründen. Desgleichen wurde nicht immer eine farblose Lösung am Ende erhalten.

So entfärbte sich VI nach Zugabe von 16 ccm Lauge, III beginnt sich erst nach 23 ccm Lauge zu entfärben, II und VII erst bei 25 ccm, während sich I, IV und V auch nach weiterer Zugabe von Lauge nicht entfärben. KV, das zum Vergleich mitgemessen wird, entfärbt sich auch mit 115 ccm Lauge nicht.

Die Dissoziationskonstante errechnet sich dann aus folgender Gleichung

$$K_a = \frac{[\text{ROH}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{R}^+]}$$

wobei $[\text{H}^+]$ die gemessene H^+ -Konzentration ist, $[\text{R}^+]$ die gegenüber dem Wasserverbrauch errechnete Differenz, nämlich die durch



verbrauchten H^+ und $[\text{ROH}]$ die noch im Gleichgewicht vorhandene Menge ROH (Einwaage - $[\text{R}^+]$).

$[\text{H}^+]$ wird jeweils gemessen, wenn noch 5 ccm 0.1n Säure in der Titrationslösung sind.

Verbindung	$c \cdot 10^{-2}$ Mol/l	$K_a \cdot 10^{-12}$	pK_a
Carbinol I	0.0989	19.5	10.71
II	0.1572	16.2	10.79
III	0.0903	45	10.34
IV	0.116	23.4	10.63
V	0.1086	5.3	11.28
VI	0.0976	57.19	10.24
VII	0.0998	50.49	10.78
KV	0.1225	2.69	11.56

Literaturverzeichnis

- 1) Ackermann D. u. W. Wasmuth Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.
259, 28 (1939).
- 2) Alexander E. R. u. R. B. Wildman J. Amer. chem. Soc. 70, 1187 (1948).
- 3) Amer. Patent (C. D. Wilson) AP 2437370 v. 9.3.48.
- 4) Angyal S. J. u. P. J. Morris, J. chem. Soc. (London) 1950, 2144.
J. R. Tetaz, J. G. Wilson
- 5) Annu. Rep. Progr. Chem. XLIII, 154 (1946).
- 6) D'Ans L. u. E. Lax Taschenb. f. Chem. u. Phys. 1943, 843.
- 7) Auwers K. V. u. H. Hollmann Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 605-6 (1926)
- 8) Auwers K. V. u. H. Hollmann ibid. 59, 1284 (1926)
- 9) Auwers K. V. u. O. Ungemach ibid. 66, 1692 (1933)
- 10) Behnisch R., F. Mietzsch u. Angew. Chem. 60, 113 (1948)
H. Schmidt
- 11) Buchner E. u. W. Fritsch Liebigs Ann. Chem. 273, 262 (1893).
- 12) Clusius K. u. H. Hürzeler Helv. chim. Acta 37, 383 (1954).
- 13) Dedichen G. Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 1843-9 (1906)
- 14) Deno N. C., J. J. Jarnzelski J. org. Chemistry 19, 155 (1954).
u. A. Schriesheim
- 15) Dewar M. J. S. Electronic Theory in Org. Chemistry
S. 306 (1949).
- 16) Dewar M. J. S. Persönl. Mitt. 1957.
- 17) Dewar M. J. S. J. chem. Soc. (London) 1950, 2329.
- 18) Finar L. L. u. K. E. Godfrey J. chem. Soc. (London) 1954, 2293.
- 19) Fischer E. Arzneimittel-Forsch. 7, 192 u. 306
(1957).
- 20) Forster Th. Z. phys. Chem. Abt. B, 47, 245 (1940).
- 21) Gaddum J. H. Brit. Med. J. 1948, 867.
- 22) Gattermann L. u. H. Wieland Praxis des Org. Chemiker S. 286 (1952).
- 23) Geigy I. R. A. -G. Franz. Pat. 1 041 135 v. 21. 10. 1953.
- 24) Gillois M. u. P. Rumpf C. R. hebdom. Seances Acad. Sci. 238,
591-2 (1954).
- 25) Ginzburg O. F. u. N. S. Zhur. Obschei. K'him 25, 1156-60 (1955)
Melnikova zit. C. A. 50, 3344 d
auch C. A. 50, 2552 h u. 16111 d.
- 26) Göbel H. L. u. H. H. Wenzke J. Amer. chem. Soc. 59, 2301 (1937)
- 27) Hantzsch A. u. G. Oswald Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 284 (1920).
- 28) Hayes H. T. u. L. Hunter J. chem. Soc. (London) 1941, 1
- 29) Heafield T. G. u. L. Hunter ibid. 1942, 420.

- 30) Hellmann H. Angew. Chem. 65, 473 (1953).
- 31) Hellmann H. u. G. Opitz ibid. 68, 265 (1956).
- 32) Hückel W., L. Datow u. E. Simmersbach Z. phys. Chem. Abt. A 186, 129
- 33) Hüttel R. Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1680 (1941).
- 34) Hüttel R. u. A. Gebhardt Liebigs Ann. Chem. 558, 34 (1945).
- 35) Hüttel R. u. A. Gebhardt Liebigs Ann. Chem. 558, 41 (1945).
- 36) Hunter L. J. chem. Soc. (London) 1945, 617.
- 37) Hunter L. ibid. 1945, 806
- 38) Hunter L. ibid. 1950, 2587
- 39) Hunter L. u. J. A. Mariott ibid. 1940, 166
- 40) Ingersoll A. W. J. Amer. chem. Soc. 58, 1808 (1936).
- 41) Jochum P. Dissertation München 1952, S. 7.
- 42) Jonas A. u. H. v. Pechmann Liebigs Ann. Chem. 262, 294 (1891).
- 43) Klages F. u. H. J. Manderla Chem. Ber. 89, 993 (1956)
- 44) Knorr L. Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3522 (1904)
- 45) Knorr L. ibid. 28, 715 (1895)
Anm. 1
- 46) Knorr L. u. F. Scholl Liebigs Ann. Chem. 279, 230 (1894).
- 47) Kuhn R., Th. Wieland u. E. F. Möller Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1605 (1941).
- 48) Lewis G. N. u. J. Bigeleisen J. Amer. chem. Soc. 65, 2102 (1943).
- 49) Lewis G. N. u. M. Calvin Chem. Reviews 25, 276 (1939).
- 50) Lewis G. N., T. T. Magel u. D. Lipkin J. Amer. chem. Soc. 64, 1775 (1942).
- 51) Maccoll A. Quart. Rev. (chem. Soc., London) 1, 16 (1947).
- 52) Meyer V. Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 510
1580, 3146 (1893)
Steric Effects in Org. Chem. 1956 S. 213.
- Newman M. S. J. Amer. chem. Soc. 76, 1847 (1954).
- 53) Miller N. L. u. E. C. Wagner D. P. Anm. p 53 415 v. 30.8.1949.
- 54) Neumann L. Gazz. chim. ital. 36, II 1 (1906).
- 55) Oddo G. Liebigs Ann. Chem. 488, 168 (1931).
- 56) Otto E. Arzneimittelforsch. 1, 211 (1951).
- 57) Polemann G. J. org. Chemistry 16, 661 (1951).
- 58) Pollard C. B. u. D. C. Young Dissertation München 1955, S. 34
- 59) Riedl J. ibid. 53
- 60) Riedl J. ibid. 70
- 61) Riedl J. ibid. 70
- 62) Riedl J. ibid. 73

- 63) Rojahn C. A.
64) Schneiderhahn T.
65) Seel F. u. L. Suchanek
66) Seel F. u. L. Suchanek
67) Sheehan J. C. u. C. Robinson
68) Sheehan J. C. u. C. Robinson
69) Silverstein R. M.
70) Specker H. u. H. Gawrosch
71) Staple E. u. E. C. Wagner
72) Theilacker W. u. W. Berger
73) Theilacker, W., W. Berger
u. P. Popper
74) Thompson R. G. u. H. A. Smith
75) Vilsmeier A.
76) Vilsmeier A. u. A. Haack
77) Wallach O. K. Hüttner u.
L. Altenburg
78) Webers V. J. u. W. F. Bruce
79) Weilmuenster E. A. u.
Ch. N. Jordan
80) Weitz E.
81) Wiley R. H., N. R. Smith
D. M. Johnson u. J. Moffat
82) Wille F. u. B. Strassner
83) Wolff A.
84) Woods D.
- Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 608 (1926).
Dissertation München 1945, 7 u. 31.
Chem. Ber. 83, 438 (1950).
ibid. 83, 444 (1950).
J. Amer. chem. Soc. 74, 1207 (1951).
ibid. 71, 1437 (1949).
J. org. Chemistry 20, 668 (1955).
Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1338 (1942).
J. org. Chemistry 14, 559 (1949).
Chem. Ber. 89, 967 (1956).
ibid. 89, 969 (1956).
J. Amer. chem. Soc. 77, 4432 (1955).
Chemiker Ztg. 75, 133 (1951).
Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 121 (1927).
Liebigs Ann. Chem. 343, 54 u. 68 (1905).
J. Amer. chem. Soc. 70, 1422 (1948).
ibid. 67, 415 (1945).
Angew. Chem. 66, 666 (1954).
J. Amer. chem. Soc. 77, 3412 (1955).
Unveröffentl. Versuche 1957.
Liebigs Ann. Chem. 394, 53 (1912).
Brit. Exp. J. Path. 21, 74 (1940).



Lebenslauf

Am 16. 6. 1921 wurde ich als Sohn des Reichsbahnobersekretärs Hans Miller und seiner Ehefrau Therese geb. Bartl in Augsburg geboren. Nach 5 Jahren Volksschule trat ich 1932 in die Oberrealschule Augsburg ein, wo ich 1940 das Abitur ablegte. Von 1940-45 war ich Soldat. Im WS 1943/44 war ich an die Universität München beurlaubt. Aus finanziellen Gründen konnte ich erst 1951 das Studium wieder aufnehmen, legte am 7.11.51 die Vordiplomprüfung und am 30.10.1953 das Diplom-Chemiker-Hauptexamen ab. Von 1953 bis zum März 1956 arbeitete ich unter Leitung von Prof. Dr. R. Hüttel an vorliegender Arbeit in dessen Privatlabor. Vom 1. 4. 1951 an war ich mit der Vorlesungs- und Praktikums-Assistenz in der von Prof. Dr. R. Hüttel geleiteten Abt. für Chemische Technologie betraut. Vom 15. 3. 1956 bis 21. 3. 1957 war ich in den USA. Seit 26. 8. 1950 bin ich verheiratet.

